



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329691

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20045064	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.04.30 PCT/US2003/13324
(22)	Inng.dag	2004.11.22	(85)	Videreføringsdag	2004.11.22
(24)	Løpedag	2003.04.30	(30)	Prioritet	2002.05.28, US, 383509
(41)	Alm.tilgj	2005.02.23			
(45)	Meddelt	2010.11.29			

(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Co, P O Box 4000, US-NJ08543-4000 PRINCETON, USA
(72)	Oppfinner	Carol Bachand, 119 Place Mercure, CA-QCJ5R1B1 CANDIAC, Canada Edward H Ruediger, 133 rue St Charles, CA-QCJ4V2K3 GREENFIELD PARK, Canada John F Kadow, 9 Quarry Run, US-CT06492 WALLINGFORD, USA Nicholas A Meanwell, 15 Valli Drive, US-CT06424 EAST HAMPTON, USA Tao Wang, 1312 Town Brooke, US-CT06457 MIDDLETOWN, USA Zhongxing Zhang, 14 Martleshamheath Lane, US-CT06443 MADISON, USA Kap-Sun Yeung, 164 Dorset Lane, US-CT06443 MADISON, USA Zhiwei Yin, 234 Sherman Avenue, Apartment 80, US-CT06450 MERIDEN, USA Zhilei Qiu, 1725 Orrington Avenue, Apt 224-2, US-IL60201 EVANSTON, USA Daniel H Deon, #2-9 Grieg Street, CA-QCJ5R3 CANDIAC, Canada Clint A James, 120 rue St Henri, CA-QCJ5R2 LAPRAIRIE, Canada
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Indol-, azaindol- og beslektede heterocykliske 4-alkenyl-piperidinamider, farmasøytiske preparater omfattende slike samt anvendelse av slike for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av sykdom
(56)	Anførte publikasjoner	WO 97/24350 A1
(57)	Sammendrag	

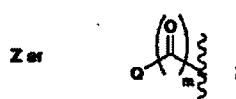
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som har medikament og bio-påvirkende egenskaper, farmasøytiske preparater derav og anvendelsesmetoder. Spesielt angår oppfinnelsen nye piperidin-4-alkenyl-derivater som har unik antiviral aktivitet. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse forbindelser anvendelige for behandling av HIV og AIDS.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har den generelle formel I:

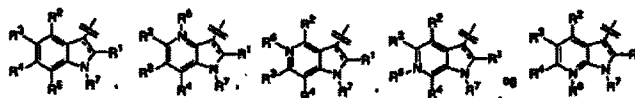


(I)

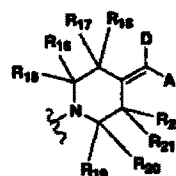
hvor:



Q er valgt fra gruppen bestående av:



-W- er



REFERANSE TIL BESLEKTEDE SØKNADER

Denne søknaden krever prioritet fra U.S. Provisional søknad nr. 60/383,509 innlevert 28. mai 2002.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer indol-, azaindol- og beslektete heterocykliske 4-alkenyl-piperidin-amider, farmasøytiske preparater omfattende slike samt anvendelse av slike for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av sykdom. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse forbindelser anvendelige for fremstilling av medikamenter for behandling av HIV og AIDS.

10

KJENT TEKNIKK

HIV-1- (humant immunsvikt-virus -1) infeksjon er fortsatt et vesentlig medisinsk problem, med beregnet 42 millioner mennesker infisert verden over ved slutten av 2002. Antallet tilfeller av HIV og AIDS (ervert immundefekt-syndrom) har steget raskt. I 2002 ble ~5,0 millioner nye infeksjoner rapportert og 3,1 millioner mennesker døde av AIDS. For tiden tilgjengelige medikamenter for behandling av HIV omfatter ni nukleoside revers transkriptase- (RT) inhibitorer eller godkjente enkle pille-kombinasjoner (zidovudin eller AZT (eller Retrovir[®]), didanosin (eller Videx[®]), stavudin (eller Zerit[®]), lamivudin (eller 3TC eller Epivir[®]), zalcitabin (eller DDC eller Hivid[®]), abacavir-succinat (eller Ziagen[®]), Tenofovir-disoproxil-fumaratsalt (eller Viread[®]), Combivir[®] (inneholder -3TC pluss AZT), Trizivir[®] (inneholder abacavir, lamivudin og zidovudin); tre ikke-nukleoside revers transkriptase- inhibitorer: nevirapin (eller Viramune[®]), delavirdin (eller Rescriptor[®]) og efavirenz (eller Sustiva[®]) og syv peptidomimetiske proteaseinhibitorer eller godkjente preparater: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir og Kaletra[®] (lopinavir og Ritonavir). Hvert av disse medikamenter kan bare kortvarig hindre viral replikasjon hvis anvendt alene. Når anvendt i kombinasjon har imidlertid disse medikamenter en sterk effekt på viremi

15

20

25

og sykdomsprogresjon. Betydelige reduksjoner i dødstall blant AIDS-pasienter er faktisk nylig dokumentert som en konsekvens av utstrakt anvendelse av kombinasjonsterapi. Til tross for disse imponerende resultater mislykkes imidlertid 30 til 50% av pasientene til slutt med kombinasjonsmedikament-terapi. Utilstrekkelig

5 medikamentstyrke, ikke-tolerering, begrenset vevpenetrering og medikament-spesifikke begrensninger innen visse celletyper (f.eks. kan de fleste nukleosid-analoger ikke fosforileres i hvilende celler) kan være årsak til ufullstendig undertrykking av sensitive virus. Videre fører høy replikasjonshastighet og rask produksjon av HIV-1 kombinert med hyppig innføring av mutasjoner, til fremkomst av medikament-resistente varianter

10 og behandlingssvikt når sub-optimale medikamentkonsentrasjoner er til stede (Larder og Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones *et al*; Schinazi *et al*; Vacca og Condra; Flexner; Berkhout og Ren *et al*; (Ref. 6-14)). Derfor er nye anti-HIV-midler som har distinkte resistens-mønstre og fordelaktig farmakokinetikk så vel som sikkerhets-profiler nødvendig for å gi flere behandlingsalternativer.

15 Aktuelle markedsførte HIV-1-medikamenter er dominert av enten nukleoside revers transkriptase-inhibitorer eller peptidomimetiske proteaseinhibitorer. Ikke-nukleoside revers transkriptase-inhibitorer (NNRTI) har nylig fått en økende viktig rolle i terapien av HIV-infeksjoner (Pedersen & Pedersen, Ref 15). Minst 30 forskjellige klasser av NNRTI er beskrevet i litteraturen (De Clercq, Ref. 16) og mange NNRTI er

20 evaluert i kliniske forsøk. Dipyrindodiazepinon (nadirapin), benzoksazinon (efavirenz) og bis(heteroaryl)-piperazin-derivater (delavirdin) er godkjent for klinisk anvendelse. Imidlertid er den viktigste ulempe for utvikling og anvendelse av NNRTI tilbøyeligheten til rask fremkomst av medikament-resistente stammer, både i vevcellekultur og hos behandlede individer, spesielt de underkastet monoterapi. Som

25 en konsekvens er det betraktelig interesse for identifikasjon av NNRTI som er mindre tilbøyelige til å utvikle resistens (Pedersen & Pedersen, Ref 15). En nyere oversikt over ikke-nukleoside revers transkriptase-inhibitorer: perspektiver på nye terapeutiske forbindelser og strategier for behandling av HIV- infeksjon er utgitt (Buckheit , referanse 99). En oversikt som dekker både NRTI og NNRTI er utgitt (De clerq,

30 referanse 100). En oversikt over aktuell status av HIV- medikamenter er publisert (De clerq, referanse 101)

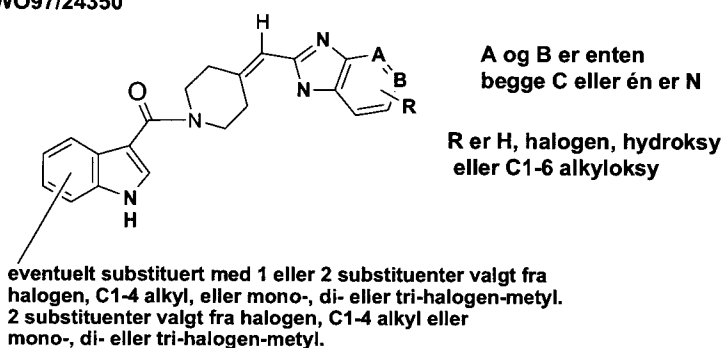
Mange indol derivater, omfattende indol-3-sulfoner, piperazino-indoler, pyrazino-indoler og 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepin-derivater er rapportert som

HIV-1 revers transkriptase-inhibitorer (Greenlee et al, Ref. 1; Williams et al, Ref. 2; Romero et al, Ref. 3; Font et al, Ref. 17; Romero et al, Ref. 18; Young et al, Ref. 19; Genin et al, Ref. 20; Silvestri et al, Ref. 21). Indol 2-karboksamider er også beskrevet som inhibitorer av celleadhesjon og HIV-infeksjon (Boschelli et al, US 5,424,329, Ref. 4). 3-substituerte naturlige indol-produkter (Semicochliodinol A og B, didemetylasterriquinon og isocochliodinol) er beskrevet som inhibitorer av HIV-1 protease (Fredenhagen et al, Ref. 22).

Strukturelt relaterte aza-indol-amid-derivater er beskrevet tidligere (Kato et al, Ref. 23; Levacher et al, Ref. 24; Dompe Spa, WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., US-05023265, Ref. 5(c)). Imidlertid skiller disse strukturer seg fra de krevet her ved at de er aza-indol-mono-amid istedenfor usymmetriske aza-indol-piperidin-4-alenyl-derivater og det nevnes ikke noe om anvendelse av disse forbindelser for behandling av virale infeksjoner, spesielt HIV. Indol- og azaindol-piperazin-inneholdende derivater er beskrevet i tre forskjellige PCT- og bevilgede U.S. patentsøknader (Referanse 93-95, 106) De forbindelser beskriver okso-acetyl-substituerte piperazin-amider. Ingen av disse søknader beskriver piperidin-alkenylforbindelser så som beskrevet ved foreliggende oppfinnelse. Seleksjonen av gruppen bundet til oksoacetylgruppen er kritisk for aktiviteten av forbindelsene og bare visse grupper gir forbindelser som oppviser anvendelige nivåer av antiviral styrke og medikament-egenskaper.

En PCT søknad WO 97/24350 beskriver Tachychin-antagonister hvorav noen er lignende i struktur med en meget liten del av strukturene i denne søknad:

Del av kravene i WO97/24350



Disse forbindelser er utenfor omfanget av kravene ved foreliggende oppfinnelse.

Ingenting i disse referanser kan tolkes å beskrive eller foreslå de nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og anvendelse av dem for å hemme HIV-infeksjon.

5 **REFERANSER**

Patent-dokumenter

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.

10

2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. Europeisk Patent 530907.

15

3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 / 01181.

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.

20

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1*H*-pyrrolopyridine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.

25

Andre publikasjoner

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, **1989**, 246,1155-1158.

30

7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, **1997**, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, **1997**, 2
5 (Supplement 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **1997**, 6(8),1049-1061.
10. 10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, **1997**, 5,129-142,.
11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, **1997**, 2, 261-272.
- 15 12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, **1998**, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, **1999**, 6, 298-305.
- 20 14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, **1998**, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, 10, 285-314.
- 25 16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, **1998**, 38, 153-179.
(b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
30 (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, **1999**, 54, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borrás, F. Indoles and

pyrazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 963-971.

18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.;
5 Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine
(BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel
substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-
indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine
momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med.*
10 *Chem.*, **1993**, *36*, 1505-1508.
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma,
W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-
Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med.*
15 *Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 491-496.
20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta,
L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas,
R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine
20 (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased
metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*,
5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.;
25 Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological
evaluation of 5*H*-indolo[3,2-*b*][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as
conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1
reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 139-
148.
30
22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and
Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein

Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nardarium*. *Antibiotics*, **1997**, 50, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-*b*] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 429-440.
25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 1206-1209.
26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 100-106.
27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aroypiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (*S*)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7661-7662.
28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, **1999**, 1, 91-93.

29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 134-137.
- 5 30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4045-4048.
31. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the *C*-substitutents *alpha* to the heteronitrogen atom of furo[2,3-*b*]-, -[3.2-*b*]-, -[2.3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Het. Chem.*, **1997**, *34*, 901-907.
- 10 32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, **1992**, 661-663.
- 15 33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-*b*]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, **1976**, *13*, 1197-1200.
- 20 34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1- β -D-ribofuranosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 1258-1261.
- 25 35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, **1994**, *31*, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, **1960**, 283 (11), 22-34.
- 30 36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-*b*]pyridine system. *Synth. Comm.*, **1992**, *22*, 2349-2355.

37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines.
75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 2230-2233.
- 5 38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1991**, *23*, 627-631.
39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The
10 alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7337-7352.
40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human
immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of
15 nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, **1994**, *68*, 654-660.
41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2. Ed.,
Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Germany, **1994**.
- 20 42. Albericio, F. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678.
43. Knorr, R. *et al. Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
44. (a) Jaszay Z. M. *et al. Synth. Commun.*, **1998** *28*, 2761 og referanser angitt der;
25 (b) Bernasconi, S. *et al. Synthesis*, **1980**, 385.
45. (a) Jaszay Z. M. *et al. Synthesis*, **1989**, 745 og referanser angitt der; (b)
Nicolaou, K. C. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669.
- 30 46. Ooi, T. *et al. Synlett.* **1999**, 729.
47. Ford, R. E. *et al. J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 538.

48. (a) Yeung, K.-S. *et al.* Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. *et al. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2501.
49. Brook, M. A. *et al. Synthesis*, **1983**, 201.
50. Yamazaki, N. *et al. Tetrahedron Lett.* **1972**, 5047.
51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / London pages 78-82.
52. Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2. Ed. 1999, John Wiley and Sons New York.
53. M.D. Mullican *et al. J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2186-2194.
54. Protective Groups in Organic Synthesis 3. ed. / Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts. New York: Wiley, 1999.
55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. The principles of heterocyclic Chemistry New York : Academic Press, 1968
56. Paquette, Leo A. Principles of modern heterocyclic chemistry New York : Benjamin.
57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1. ed. Oxford (Oxfordshire); New York: Pergamon Press, 1984. 8 v.
58. Katritzky, Alan R Handbook of heterocyclic 1. ed Oxford (Oxfordshire); New York : Pergamon Press, 1985.
59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford; New York: Oxford University Press, 1991.

60. Ellis, G. P. Synthesis of fused Chichester [Sussex]; New York : Wiley, c1987-c1992. Chemistry of heterocyclic compounds; v. 47.
61. Joule, J. A Mills, K. ,Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry , 3. ed.
5 London; New York Chapman & Hall, 1995.
62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W. , Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II : a review of the literature 1982-1995.
- 10 63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed. Oxford; New York : Pergamon, 1996. 11 v. in 12 : ill.; 28 cm.
64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles : structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart; New York : G. Thieme, 1995.
15
65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis London; San Diego: Academic Press, 1997.
66. Advances in heterocyclic chemistry. Published in New York by Academic Press,
20 starting in 1963- present.
67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3rd ed. Harlow, Essex : Longman, 1997. 414 p. : ill.; 24 cm.
- 25 68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; *Adv. Met.-Org. Chem.* **1996**, 5, 1-53.
69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; *Org. React. (N. Y.)* (1997), 50, 1-652.
- 30 70. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.
71. Norio Miyaura and Akiro Suzuki *Chem Rev.* **1995**, 95, 2457.

72. Home, D.A. *Heterocycles* **1994**, 39, 139.
73. Kamitori, Y. et.al. *Heterocycles*, **1994**, 37(1), 153.
- 5 74. Shawali, J. *Heterocyclic Chem.* **1976**, 13, 989.
75. a) Kende, A.S.et al. *Org. Photochem. Synth.* **1972**, 1, 92. b) Hanks, L.V.;
Biochem. Prep. **1966**, 11, 63. c) *Synth. Meth.* 22, 837.
- 10 76. Hulton et. al. *Synth. Comm.* **1979**, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. et.al. *Indian J. Chem.* **1978**, 16, 1030.
78. *Chemische Berichte* **1902**, 35, 1545.
- 15 79. *Chemische Berichte* Ibid **1911**, 44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R. *Synthesis* **1980**, Vol. 1, 52-53.
81. *Ind J. Chem.* **1973**, 11, 1260.
- 20 82. Roomi et.al. *Can J. Chem.* **1970**, 48, 1689.
83. Sorrel, T.N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1589.
- 25 84. Nitz, T.J. et. al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. et.al. *J. Chem. Soc.* **1946**, 953.
86. Nitz, T.J. et. al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5828-5832.
- 30 87. Scholkopf et. al. *Angew. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10(5), 333.

88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (*S*)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 97.

89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7661-7662.

90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.*, in press.

91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 244-245.

92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1351-1354.

93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives US patent 6,469,006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. PCT Int. søkn. (PCT/US00/14359), WO 0076521 A1, innlevert 24. mai 2000, publisert 21. desember 2000.

94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. U.S. patent 6476034 and Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A.

Preparation of antiviral azaindole derivatives. PCT Int. Appl. (PCT/US01/02009),
WO 0162255 A1, innlevert 19. januar 2001, publisert 30. august 2001.

95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.;
5 Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei.
Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives.
U.S. Patent-søknad nr. 10/027,612 innlevert 19. desember 2001, som er en CIP av U.S.
nr. 09/888,686 innlevert 25. juni 2001 (som svarer til PCT Int. søkn.
(PCT/US01/20300), WO 0204440 A1, innlevert 26. juni 2001, publisert 17. januar
10 2002.
96. J. L. Marco, S. T. Ingate, and P. M. Chinchon Tetrahedron 1999, 55, 7625-7644.
97. C. Thomas, F. Orecher, and P. Gmeiner Synthesis 1998, 1491.
15
98. M. P. Pavia, S. J. Lobbstaël, C. P. Taylor, F. M. Hershenson, and D. W.
Miskell
99. Buckheit, Robert W., Jr. Expert Opinion on Investigational Drugs 2001, 10(8),
20 1423-1442.
100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. Antiretroviral Therapy 2001, 31-62.
101. E. De clerq Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.
25
102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.
103. T. W. von Geldern et al. J. Med. Chem 1996, 39, 968.
- 30 104. M. Abdaoui et al. Tetrahedron 2000, 56, 2427.
105. W. J. Spillane et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677

106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. U.S. Patentsøknad nummer 10/214,982 innlevert 7. august 2002, som er en CIP-søknad av U.S. søknad nummer 10/038,306 innlevert 2. januar 2002 (svarer til PCT Int. Søkn. (PCT/US02/00455), WO 02/062423 A1, innlevert 2. januar 2002, publisert 15. august 2002.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

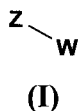
Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser med formel I, farmasøytiske preparater derav og anvendelse av dem for fremstilling av medikamenter for behandling pasienter som lider av eller er mottagelige for et virus så som HIV. Forbindelsene med formel I, som omfatter ikke toksiske farmasøytisk akseptable salter og/eller hydrater derav, har formelen og betydningene beskrevet nedenfor. Hver utførelsesform av et spesielt aspekt av foreliggende oppfinnelse avhenger av den foregående utførelsesform hvis ikke annet er angitt.

OPPSUMMERENDE BESKRIVELSE AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser med formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav, farmasøytiske preparater omfattende slike samt anvendelse av slike for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av sykdom så som HIV.

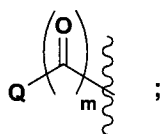
En første utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelser med formel I, omfattende farmasøytisk akseptable salter derav,

25

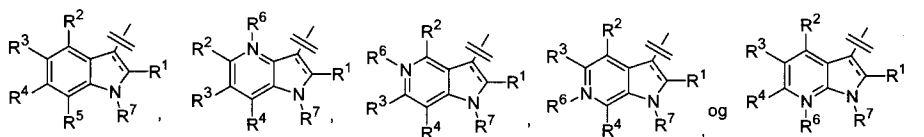


hvor:

Z er

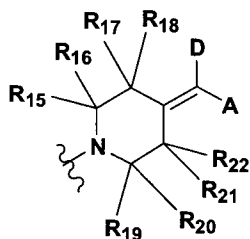


30 Q er valgt fra gruppen bestående av:



-W- er

5



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, cyano, nitro, COOR^8 , XR^9 og B;

10

m er 2;

R^6 er O eller findes ikke;

15

R^7 er $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{10}$;

n er 0-6;

R^{10} er valgt fra gruppen bestående af H, (C_{1-6}) alkyl, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ alkyl,

20

$\text{C}(\text{O})$ -fenyl og $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^{11} og R^{12} er hver uafhængig H, (C_{1-6}) alkyl eller fenyl;

- - repræsenterer en karbon-karbon-binding eller findes ikke;

25

D er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkynyl,

(C₃₋₆) cykloalkyl, halogen, cyano, -CONR³²R³³, -SO₂R³², COR³², COOR⁸, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkynyl, fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; heteroaryl er valgt fra gruppen

5 bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl;

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl

10 hver uavhengig er eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen K; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, benzooksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl,

15 tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl og triazolyl;

med det forbehold at når m er 1 og A er benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl eller 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, er D ikke -H;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H

20 og (C₁₋₆)alkyl; hvor (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige av halogen, amino, OH, CN eller NO₂;

B er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl, C(O)NR²³R²⁴, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, fenyl og heteroaryl uavhengig eventuelt er

25 substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra F; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, benzooksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oksadiazolyl, tiadiazolyl,

30 pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl og triazolyl;

F er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl cyano, fenyl, heteroaryl, heteroalicyklyl, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR²⁵C(O)-

(C₁₋₆)alkyl, -NR²⁶R²⁷, morfolino, nitro, -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR²⁵S(O)₂- R²⁶, piperazinyll, N-Me-piperazinyll, C(O)H, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR²⁹R³⁰; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller én til tre metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen

bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; heteroalicyklyll er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, N-metyl-piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

G er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl cyano, trimetylsilyll, fenyl, heteroaryl, heteroalicyklyll, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR²⁵C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR²⁶R²⁷, -C(O)NR²⁶R²⁷, morfolino, nitro, -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR²⁵S(O)₂- R²⁶, piperazinyll, N-Me-piperazinyll, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR²⁹R³⁰; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller én til tre metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; heteroalicyklyll er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, N-metyl-piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

K er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₃)alkyl, hydroksy, (C₁₋₃)alkoksy, halogen og -NR²⁶R²⁷; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer;

R⁸, R⁹ og R²⁸ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl;

X er valgt fra gruppen bestående av NR³¹, O og S;

R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰, R³¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoksy, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, fenyl og heteroaryl uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige

grupper J; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl;

- 5 J er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, fenyl, heteroaryl, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR³²C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR³²R³³, morfolino, nitro, -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR³²S(O)₂- R³³, piperazinyl, N-Me-piperazinyl, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR³²R³³; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer, amino- eller metylgrupper; heteroaryl er
- 10 valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; og

- R³² og R³³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og
- 15 (C₁₋₆)alkyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogen-, metyl- eller CF₃-grupper.

En foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelser med formel I, hvor:

20



R¹ er hydrogen;

- 25 - - representerer en karbon-karbon-binding; og

R⁶ finnes ikke.

- En mer foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelser med formel I
- 30 hvor:

R^7 er hydrogen; og

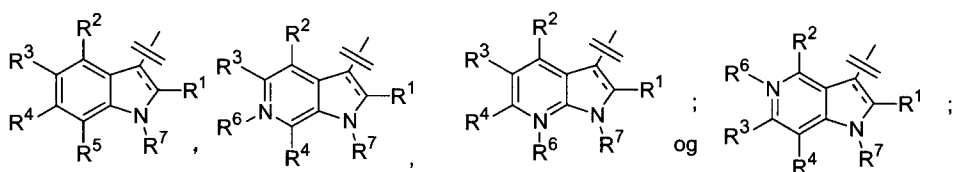
R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} hver uavhengig er H eller metyl med det forbehold at maksimalt én av R^{15} - R^{22} er metyl.

5

En mer foretrukket utførelsesform er forbindelser med formel I hvor:

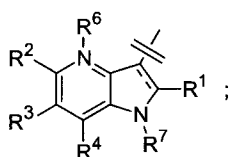
Q er en gruppe valgt fra grupper (A) og (B) bestående av:

10 (A)



forutsatt at R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen, metoksy eller halogen; og

(B)



15

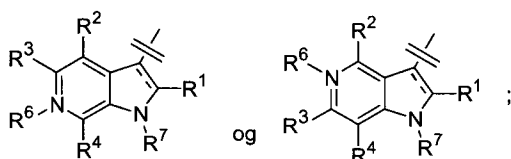
forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen.

En annen foretrukket utførelsesform er forbindelser med formel I hvor:

20

Q er en gruppe valgt fra grupper (A), (B) og (C) bestående av:

(A)

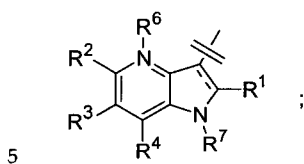


25

forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen;

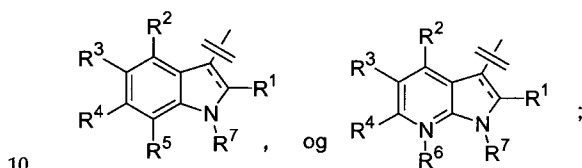
R^3 er hydrogen;

(B)



forutsatt at R^2 og R^3 er hydrogen; og

(C)



forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen; og

R^3 og R^4 er hydrogen.

15

En annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelser med formel I hvor:

D er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkynyl, (C_{3-6}) cykloalkyl, halogen, cyano, $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$, COR^{32} , COOR^8 , tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkynyl, fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; heteroaryl er (1) en femleddet ring valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl og triazolyl eller (2) en seksleddet ring valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; og

20

25

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksy, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

5 En annen utførelsesform av oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse med formel I omfattende farmasøytisk akseptable salter derav for behandling av pattedyr infisert med et virus, spesielt hvor nevnte virus er HIV .

En annen utførelsesform av oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel I og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

10 **DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Ettersom forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetriske sentere omfatter foreliggende oppfinnelse de individuelle diastereoisomere og enantiomere former av forbindelsene med formel I i tillegg til blandingene derav.

15 **DEFINISJONER**

Om ikke annet fremgår av kravene gjelder følgende definisjoner:

Betegnelsen "C₁₋₆ alkyl" som anvendt her og i kravene (hvis ikke spesifisert på annen måte) betyr lineære eller forgrenede alkylgrupper så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl og heksyl.

20 "Halogen" angir klor, brom, jod eller fluor.

En "aryl" gruppe angir en total karbon monocyklisk eller kondensert ring polycykliske (dvs. ringer som deler nabostilte par av karbonatomer) grupper som har et fullstendig konjugert pi-elektron-system. Eksempler på arylgrupper er fenyl, naftalenyl og antracenyl. Arylgruppen kan være substituert eller usubstituert. Når substituert er
25 den (de) substituerte gruppe(r) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tihydroksy, tioaryloksy, tiheteroaryloksy, tiheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, C-amido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetyl, ureido, amino
30 og -NR^xR^y, hvor R^x og R^y uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, cykloalkyl, aryl, karbonyl,

C-karboksy, sulfonyl, trihalogenmetyl og kombinert, en fem- eller seks-leddet heteroalicyklisk ring.

Som anvendt her angir en "heteroaryl" gruppe en monocyklisk eller kondensert ring (dvs. ringer som deler nabostilte par av atomer) gruppe som har i ringen(e) ett eller
 5 flere atomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel og som i tillegg har et fullstendig konjugert pi-elektron-system. Hvis ikke annet er angitt kan heteroarylgruppen være tilknyttet ved enten et karbon- eller nitrogenatom i heteroarylgruppen. Det skal bemerkes at betegnelsen heteroaryl skal omfatte et N-oksyd av stam-heteroaryl-gruppen hvis et slikt N-oksyd er kjemisk gjennomførbart som
 10 kjent på området. Eksempler på heteroarylgrupper er furyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, imidazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, benzotiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, kinolinyl, isokinolinyl, purinyl, karbazolyl, benzoksazolyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, diazinyl, pyrazin, triazinyl, triazin,
 15 tetrazinyl og tetrazolyl. Når substituert er den (de) substituerte gruppe(r) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tioalkoksy, tiohydroksy, tioaryloksy, tioleteroaryloksy, tioleteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, C-amido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl,
 20 sulfonamido, trihalogenmetyl, ureido, amino og $-NR^xR^y$, hvor R^x og R^y er som definert ovenfor.

Som anvendt her angir en "heteroalicyklisk" gruppe en monocyklisk eller kondensert ringgruppe som har i ringen(e) ett eller flere atomer valgt fra gruppen bestående av nitrogen, oksygen og svovel. Ringene er valgt fra de som gir stabil
 25 arrangering av bindinger og er ikke ment å omfatte systemer som ikke ville eksistere. Ringene kan også ha én eller flere dobbeltbindinger. Imidlertid har ringene ikke et fullstendig konjugert pi-elektron-system. Eksempler på heteroalicykliske grupper er azetidinyll, piperidyl, piperazinyl, imidazolinyll, tiazolidinyll, 3-pyrrolidin-1-yl, morfolinyll, tiomorfolinyll og tetrahydropyranyl. Når substituert er den (de) substituerte
 30 gruppe(r) fortrinnsvis én eller flere valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tiohydroksy, tioalkoksy, tioaryloksy, tioleteroaryloksy, tioleteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-

tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetansulfonamido, trihalogenmetansulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, fosfonyl, amino og $-NR^xR^y$, hvor R^x og R^y er som definert ovenfor.

5 En "alkyl" gruppe angir et mettet alifatisk hydrokarbon omfattende lineære og forgrenede grupper. Fortrinnsvis har alkylgruppen 1 til 20 karbonatomer (når et nummerisk område; f.eks. "1-20", er angitt her, betyr det at gruppen, i dette tilfellet alkylgruppen, kan inneholde 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer, etc. opptil og omfattende 20 karbonatomer). Mer foretrukket er den en medium størrelse alkyl
10 som har 1 til 10 karbonatomer. Mest foretrukket er den lavere alkyl som har 1 til 4 karbonatomer. Alkylgruppen kan være substituert eller usubstituert. Når substituert, er substituentgruppe(r) fortrinnsvis én eller flere individuelt valgt fra trihalogenalkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tiohydroksy, tioalkoksy, tioaryloksy,
15 tioheteroaryloksy, tioheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogenmetansulfonamido, trihalogenmetansulfonyl og kombinert, en fem- eller seks-leddet heteroalicyklisk ring.

En "cykloalkyl" gruppe angir en totalt karbon monocyklisk eller kondensert ring
20 (dvs. ringer som deler nabostilte par av karbonatomer) gruppe hvor én eller flere ringer ikke har et fullstendig konjugert pi-elektron-system. Eksempler på cykloalkylgrupper er syklopropan, syklobutan, syklopentan, syklopenten, sykloheksan, sykloheksadien, sykloheptan, sykloheptatrien og adamantan. En cykloalkylgruppe kan være substituert eller usubstituert. Når substituert er substituentgruppe(r) fortrinnsvis én eller flere
25 individuelt valgt fra alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk, hydroksy, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, heteroalicykloksy, tiohydroksy, tioalkoksy, tioaryloksy, tioheteroaryloksy, tioheteroalicykloksy, cyano, halogen, nitro, karbonyl, tiokarbonyl, O-karbamyl, N-karbamyl, O-tiokarbamyl, N-tiokarbamyl, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-karboksy, O-karboksy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalogen-
30 metansulfonamido, trihalogenmetansulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, fosfonyl, amino og $-NR^xR^y$ med R^x og R^y som definert ovenfor.

En "alkenyl" gruppe angir en alkylgruppe, som definert her, bestående av minst to karbonatomer og minst én karbon-karbon dobbeltbinding.

En “alkynyl” gruppe angir en alkylgruppe, som definert her, bestående av minst to karbonatomer og minst én karbon-karbon trippelbinding.

En “hydroksy” gruppe angir en -OH gruppe.

En “alkoksy” gruppe angir både en -O-alkyl og en -O-cykloalkylgruppe som
5 definert her.

En “aryloksy” gruppe angir både en -O-aryl- og en -O-heteroarylgruppe, som definert her.

En “heteroaryloksy” gruppe angir en heteroaryl-O-gruppe med heteroaryl som definert her.

10 En “heteroalicykloksy” gruppe angir en heteroalicyklyl-O-gruppe med heteroalicyklyl som definert her.

En “tiohydroksy” gruppe angir en -SH gruppe.

En “tioalkoksy” gruppe angir både en S-alkyl- og en -S-cykloalkylgruppe, som definert her.

15 En “tioaryloksy” gruppe angir både en -S-aryl- og en -S-heteroarylgruppe, som definert her.

En “tioheteroaryloksy” gruppe angir en heteroaryl-S- gruppe med heteroaryl som definert her.

20 En “tioheteroalicykloksy” gruppe angir en heteroalicyklyl-S- gruppe med heteroalicyklyl som definert her.

En “karbonyl” gruppe angir en -C(=O)-R” gruppe, hvor R” er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet gjennom et ringkarbon) og heteroalicyklyl (bundet gjennom et ringkarbon), som hver er definert her.

25 En “aldehyd” gruppe angir en karbonylgruppe hvor R” er hydrogen.

En “tiokarbonyl” gruppe angir en -C(=S)-R” gruppe, med R” som definert her.

En “keto” gruppe angir en -CC(=O)C- gruppe hvor karbonet på en ene eller begge sider av C=O kan være alkyl, cykloalkyl, aryl eller karbon i en heteroaryl- eller heteroalicyklisk gruppe.

30 En “trihalogenmetankarbonyl” gruppe angir en $Z_3CC(=O)$ -gruppe hvor nevnte Z er halogen.

En “C-karboksy” gruppe angir en -C(=O)O-R” gruppe, med R” som definert her.

En "O-karboksy" gruppe angir en $R''C(-O)O$ -gruppe, med R'' som definert her.

En "karboksylsyre" gruppe angir en C-karboksygruppe hvor R'' er hydrogen.

En "trihalogenmetyl" gruppe angir en $-CZ_3$ gruppe hvor Z er en halogen- gruppe som definert her.

5 En "trihalogenmetansulfonyl" gruppe angir en $Z_3CS(=O)_2$ -gruppe med Z som definert ovenfor.

En "trihalogenmetansulfonamido" gruppe angir en $Z_3CS(=O)_2NR^X$ - gruppe med Z og R^X som definert her.

En "sulfinyl" gruppe angir en $-S(=O)-R$ gruppe, med R som definert her og, i
10 tillegg, som bare en binding; dvs. $-S(O)-$.

En "sulfonyl" gruppe angir en $-S(=O)_2R$ gruppe med R som definert her og, i tillegg som bare en binding; dvs. $-S(O)_2-$.

En "S-sulfonamido" gruppe angir $-S(=O)_2NR^XR^Y$, med R^X og R^Y som definert her.

15 En "N-sulfonamido" gruppe angir en $R''S(=O)_2NR_X$ -gruppe med R_X som definert her.

En "O-karbamyl" gruppe angir $-OC(=O)NR^XR^Y$ som definert her.

En "N-karbamyl" gruppe angir en $R^XOC(=O)NR^Y$ -gruppe, med R^X og R^Y som definert her.

20 En "O-tiokarbamyl" gruppe angir en $-OC(=S)NR^XR^Y$ -gruppe med R^X og R^Y som definert her.

En "N-tiokarbamyl" gruppe angir en $R^XOC(=S)NR^Y$ -gruppe med R^X og R^Y som definert her.

En "amino" gruppe angir en $-NH_2$ -gruppe.

25 En "C-amido" gruppe angir en $-C(=O)NR^XR^Y$ -gruppe med R^X og R^Y som definert her.

En "C-tioamido" gruppe angir en $-C(=S)NR^XR^Y$ -gruppe, med R^X og R^Y som definert her.

En "N-amido" gruppe angir en $R^XC(=O)NR^Y$ -gruppe, med R^X og R^Y som definert
30 her.

En "ureido" gruppe angir en $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$ -gruppe med R^X og R^Y som definert her og R^{Y2} definert som R^X og R^Y .

En “guanidino” gruppe angir en $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ -gruppe, med R^x , R^y og R^{y2} som definert her.

En “guanyl” gruppe angir en $R^xR^yNC(=N)$ -gruppe, med R^x og R^y som definert her.

5 En “cyano” gruppe angir en $-CN$ -gruppe.

En “silyl” gruppe angir $-Si(R^y)_3$, med R^y som definert her.

En “fosfonyl” gruppe angir $P(=O)(OR^x)_2$ med R^x som definert her.

En “hydrazino” gruppe angir en $-NR^xNR^yR^{y2}$ -gruppe med R^x , R^y og R^{y2} som definert her.

10 Hvilke som helst to nabostilte R-grupper kan kombineres for å danne en ytterligere aryl-, cykloalkyl-, heteroaryl- eller heterocyklisk ring kondensert til ringen som initielt bærer R-gruppene.

Det er kjent på området at nitogenatomer i heteroaryl-systemer kan “delta i en heteroarylring dobbeltbinding” og dette angir formen av dobbeltbindinger i de to tautomere strukturer som omfatter fem-leddede ring-heteroarylgrupper. Dette bestemmer hvorvidt nitrogenene kan være substituert som godt forstått av kjemikere på området. Beskrivelsen og kravene i foreliggende oppfinnelse er basert på de kjente generelle prinsipper av kjemisk binding. Det vil forstås at kravene ikke omfatter strukturer kjent å være ustabile eller ikke i stand til å eksistere basert på litteraturen.

20 Fysiologisk akseptable salter av forbindelser beskrevet her er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Betegnelsen “farmasøytisk akseptabelt salt” som anvendt her og i kravene skal omfatte ikke-toksiske baseaddisjonssalter. Egnede salter omfatter de avledet fra organiske og uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre, sulfinsyre, 25 sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, sorbinsyre, akonitinsyre, salicylsyre, ftalsyre og lignende. Betegnelsen “farmasøytisk akseptabelt salt” som anvendt her er også ment å omfatte salter av sure grupper, så som karboksylat, med slike motioner som ammonium, alkalimetallsalter, spesielt natrium eller kalium, jordalkalimetallsalter, spesielt kalsium eller magnesium og salter med egnede organiske baser så som lavere alkylaminer 30 (metylamin, etylamin og cykloheksylamin) eller med substituerte lavere alkylaminer (f.eks. hydroksyl-substituerte alkylaminer så som dietanolamin, trietanolamin eller tris(hydroksymetyl)-aminometan) eller med baser så som piperidin eller morfolin.

Ved anvendelsene ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen "antiviralt effektiv mengde" den totale mengden av hver aktive komponent ved metoden som er tilstrekkelig til å oppvise en meningsfull pasient-fordel, dvs. helbredelse av akutte lidelser karakterisert ved hemning av HIV-infeksjon. Når anvendt for en individuell aktiv bestanddel, administrert alene, angir betegnelsen den bestanddel alene. Når anvendt for en kombinasjon, angir betegnelsen kombinerte mengder av de aktive bestanddelene som resulterer i den terapeutiske effekt, hvorvidt administrert i kombinasjon, serielt eller samtidig. Betegnelsene "behandle, behandling av, behandling" som anvendt her og i kravene betyr forhindring eller forbedring av sykdommer forbundet med HIV-infeksjon.

Forbindelsene over kan kombineres med ett eller flere midler anvendelige ved behandling av AIDS. For eksempel kan forbindelsene effektivt administreres, hvorvidt i perioder med pre-eksponering og/eller post-eksponering, i kombinasjon med effektive mengder av AIDS antivirale midler, immunomodulatorer, antiinfektive midler eller vaksiner, så som de i den følgende tabell.

ANTIVIRALE MIDLER

<u>Medikamentnavn</u>	<u>Produsent</u>	<u>Indikasjon</u>
097	Hoechst/Bayer	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid revers trans- kriptase (RT) inhibitor)
Amprenivir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (RT-inhibitor)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC

		29	
	Acyklovir	Burroughs Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, i kombinasjon med AZT
5	AD-439	Tanox Biosystems	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
	AD-519	Tanox Biosystems	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
10			
	Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV-infeksjon ARC, PGL HIV-positive, AIDS
15	Alfa Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi's sarkom, HIV i kombinasjon m/Retrovir
20	Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
25	Antistoff som nøytraliserer pH Labil alfa avvikende interferon	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
30	AR177	Aronex Pharm	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
	Beta-fluor-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-assosierte sykdommer
35	BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
40	BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
	CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1-infeksjon
	Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitt,

			herpes, papillomavirus
	Curdlan sulfat	AJI Pharma USA	HIV-infeksjon
5	Cytomegalovirus immunglobin	MedImmune	CMV retinitt
	Cytovene	Syntex	Synstruende
10	Ganciclovir		CMV perifer CMV retinitt
15	Delaviridin	Pharmacia-Upjohn	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (RT-inhibitor)
20	Dekstransulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV- positiv asymptomatisk
	ddC dideoksycytidin	Hoffman-La Roche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
25	ddI Dideoksyinosin	Bristol-Myers Squibb	HIV-infeksjon, AIDS, ARC; kombinasjon med AZT/d4T
30	DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
35	Efavirenz (DMP 266) (-)-6-klor-4-(S)- cyklopropyletynyl- 4(S)-trifluor- metyl-1,4-dihydro- 2H-3,1-benzoksazin- 2-on, STOCRINE	DuPont Merck	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid RT- inhibitor)
40	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-infeksjon

	Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
5	FTC	Emory University	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase- inhibitor)
10	GS 840	Gilead	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase- inhibitor)
15	HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid revers transkriptase- inhibitor)
20	Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
25	Rekombinant human interferon beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi's sarkom, ARC
	Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
30	Indinavir	Merck	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, asymptomatisk HIV-positiv også i kombinasjon med AZT/ddI/ddC
35	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitt
	KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assos. sykdommer
40	Lamivudin, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase- inhibitor); også

			med AZT
	Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV-infeksjon
5	Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
10	Nevirapin	Boehringer Ingelheim	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (RT-inhibitor)
15	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV-inhibitor
	Peptid T oktapeptid sekvens	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
20	Trinatrium- fosfonoformiat	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV-retinitt, HIV- infeksjon, andre CMV- infeksjoner
25	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
	Probucol	Vyrex	HIV-infeksjon, AIDS
30	RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
35	Ritonavir	Abbott	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
	Saquinavir	Hoffmann- LaRoche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (proteaseinhibitor)
40	Stavudin; d4T didehydrodeoksy- tymidin	Bristol-Myers Squibb	HIV-infeksjon, AIDS, ARC

		33	
	Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genitale HSV- & CMV-infeksjoner
5	Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatisk HIV positive, LAS, ARC
	VX-478	Vertex	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
10	Zalcitabin	Hoffmann-LaRoche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, med AZT
15	Zidovudin; AZT	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, Kaposi's sarkom, i kombinasjon med andre terapier
20	Tenofovir disoproxil, fumarat salt (Viread®)	Gilead	HIV-infeksjon, AIDS, (revers transkriptase- inhibitor)
25	Combivir®	GSK	HIV-infeksjon, AIDS, (revers transkriptase- inhibitor)
30	abacavir succinat (eller Ziagen®)	GSK	HIV-infeksjon, AIDS, (revers transkriptase- inhibitor)

IMMUNOMODULATORER

	<u>Medikament-navn</u>	<u>Produsent</u>	<u>Indikasjon</u>
35	AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
40	Bropirimin Acemannan	Pharmacia Upjohn Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	Fremskreden AIDS AIDS, ARC
	CL246,738	American Cyanamid	AIDS, Kaposi's

		34	
		Lederle Labs	sarkom
	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-infeksjon
5	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Blokkerer HIV-fusjon med CD4+ celler
10	Gamma Interferon	Genentech	ARC, i kombinasjon m/TNF (tumor- nekrose-faktor)
15	Granulocytt makrofag-koloni- stimulerende faktor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
20	Granulocytt makrofag-koloni stimulerende faktor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
	Granulocytt makrofag-koloni stimulerende faktor	Schering-Plough	AIDS, kombinasjon m/AZT
25	HIV kjerne partikkel immunostimulant	Rorer	Seropositiv HIV
30	IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, i kombinasjon m/AZT
	IL-2 Interleukin-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, i kombinasjon m/AZT
35	IL-2 Interleukin-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, økning i CD4 celletelling
40	Immunglobulin Intravenøs (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Pediatrik AIDS, i kombinasjon m/AZT
	IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarkom, ARC, PGL

	IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarkom, ARC, PGL
5	Imutiol dietyl- ditio-karbamat	Merieux Institute	AIDS, ARC
	Alfa-2 Interferon	Schering Plough	Kaposi's sarkom m/AZT, AIDS
10	Metionin- Enkefalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
15	MTP-PE Muramyl-tripeptid	Ciba-Geigy Corp.	Kaposi's sarkom
	Granulocyt koloni-stimulerende faktor	Amgen	AIDS, i kombinasjon m/AZT
20	Remune	Immunr Response Corp.	Immunoterapeutisk
25	rCD4 rekombinant oppløselig Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
	rCD4-IgG hybrider		AIDS, ARC
30	Rekombinant oppløselig human CD4	Biogen	AIDS, ARC
35	Interferon alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi's sarkom AIDS, ARC, i kombinasjon m/AZT
	SK&F106528 oppløselig T4	Smith Kline	HIV-infeksjon
40	Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV-infeksjon

Tumor-nekrose-
faktor; TNF

Genentech

ARC, i kombinasjon
m/gamma interferon

ANTI-INFEKTIVE MIDLER

5

Medikament-navn

Produsent

Indikasjon

Clindamycin med
primaquin

Pharmacia Upjohn

PCP

10

Fluconazol

Pfizer

Cryptokokk-
meningitt,
candidiasis

15

Pastille
Nystatin Pastille

Squibb Corp.

Forebygging av
oral candidiasis

Ornidyl
Eflornithin

Merrell Dow

PCP

20

Pentamidin-
isetionat (IM & IV)

LyphoMed
(Rosemont, IL)

PCP behandling

Trimethoprim

Antibakteriell

25

Trimethoprim/sulfa

Antibakteriell

Piritrexim

Burroughs Wellcome

PCP behandling

30

Pentamidin-
isetionat for
inhalering

Fisons Corporation

PCP forebygging

Spiramycin

Rhone-Poulenc

Cryptosporidial
diaré

35

Intraconazol-
R51211

Janssen-Pharm.

Histoplasmose;
cryptokokk-
meningitt

40

		37	
	Trimetrexat	Warner-Lambert	PCP
	Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi's sarkom
5	Rekombinant human erythropoetin	Ortho Pharm. Corp.	Alvorlig anemi assos. med AZT terapi
10	Rekombinant humant veksthormon	Serono	AIDS-relatert magring, kakeksi
15	Megestrol-acetat	Bristol-Myers Squibb	Behandling av anoreksi assos. m/AIDS
	Testosteron	Alza, Smith Kline	AIDS-relatert magring
20	Total enteral ernæring	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diaré og malabsorpsjon relatert til AIDS

I tillegg kan forbindelsene over anvendes i kombinasjon med en annen klasse midler for behandling av AIDS som er betegnet HIV-inntrengings-inhibitorer.

Eksempler på slike HIV-inntrengings-inhibitorer er beskrevet i DRUGS OF THE
 25 FUTURE 1999, 24(12), s. 1355-1362; CELL, Vol. 9, s. 243-246, 29. okt. 1999; og
 DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, nr. 5, mai 2000, s. 183-194.

Det vil forstås at omfanget av kombinasjoner av forbindelsene med AIDS
 antivirale midler, immunomodulatorer, anti-infektive midler, HIV-inntrengnings-
 inhibitorer eller vaksiner ikke er begrenset til listen i tabellen ovenfor, men omfatter i
 30 prinsippet hvilken som helst kombinasjon med hvilket som helst farmasøytisk preparat
 anvendelig for behandling av AIDS.

Foretrukne kombinasjoner er samtidige eller alternerende behandlinger med en
 forbindelse over og en inhibitor for HIV-protease og/eller en ikke-nukleosid inhibitor
 av HIV-revers transkriptase. En eventuell fjerde komponent i kombinasjonen er en
 35 nukleosid-inhibitor av HIV-revers transkriptase, så som AZT, 3TC, ddC eller ddI. En
 foretrukket inhibitor av HIV protease er indinavir, som er sulfatsaltet av N-(2(R)-
 hydroksy-1-(S)-indanyl)-2(R)-fenylmetyl-4-(S)-hydroksy-5-(1-(4-(3-pyridyl-metyl)-

2(S)-N'-(t-butylkarboksamido)-piperazinyll)-pentanamid-etanolat og blir syntetisert i henhold til U.S. 5,413,999. Indinavir blir generelt administrert i en dose på 800 mg tre ganger pr. dag. Andre foretrukne proteaseinhibitorer er nelfinavir og ritonavir. En annen foretrukket inhibitor av HIV- protease er saquinavir som blir administrert i en

5 dose på 600 eller 1200 mg tid. Foretrukne ikke-nukleoside inhibitorer av HIV-revers transkriptase omfatter efavirenz. Fremstilling av ddC, ddI og AZT er også beskrevet i EPO 0,484,071. Disse kombinasjoner kan ha uventede effekter på begrensning av spredning og grad av infeksjon av HIV. Foretrukne kombinasjoner omfatter de med de følgende (1) indinavir med efavirenz og, eventuelt, AZT og/eller 3TC og/eller ddI

10 og/eller ddC; (2) indinavir og hvilken som helst av AZT og/eller ddI og/eller ddC og/eller 3TC, spesielt, indinavir og AZT og 3TC; (3) stavudin og 3TC og/eller zidovudin; (4) zidovudin og lamivudin og 141W94 og 1592U89; (5) zidovudin og lamivudin.

I slike kombinasjoner kan forbindelsen over og andre aktive midler

15 administreres separat eller sammen. I tillegg kan administrering av ett element skje før, samtidig med eller etter administrering av annet middel (midler).

FORKORTELSER

De følgende forkortelser, hvorav mesteparten er konvensjonelle forkortelser

20 velkjent for fagfolk på området, blir anvendt gjennom hele beskrivelsen av foreliggende oppfinnelse og i eksemplene. Noen av forkortelsene anvendt er som følger:

	h	=	time(r)
	rt	=	romtemperatur
	mol	=	mol
25	mmol	=	millimol
	g	=	gram
	mg	=	milligram
	ml	=	milliliter
	TFA	=	Trifluoreddiksyre
30	DCE	=	1,2-dikloreten
	CH ₂ Cl ₂	=	Diklormetan
	TPAP	=	tetrapropylammonium-perrutenat

	THF	=	Tetrahydrofuran
	DEPBT	=	3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on
	DMAP	=	4-dimetylamino-pyridin
5	P-EDC	=	Polymer-båret 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
	EDC	=	1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetylformamid
	Hunig's Base	=	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
	mCPBA	=	<i>meta</i> -klorperbenzoesyre
10	azaindol	=	1 <i>H</i> -pyrrolo-pyridin
	4-azaindol	=	1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>b</i>]pyridin
	5-azaindol	=	1 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin
	6-azaindol	=	1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin
	7-azaindol	=	1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin
15	PMB	=	4-metoksybenzyl
	DDQ	=	2, 3-diklor-5, 6-dicyano-1, 4-benzokinon
	OTf	=	Trifluormetansulfonoksy
	NMM	=	4-metylmorfolin
	PIP-COPh	=	1-benzoylpiperazin
20	NaHMDS	=	Natrium-heksametyldisilazid
	EDAC	=	1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimid
	TMS	=	Trimetylsilyl
	DCM	=	Diklormetan
	DCE	=	Dikloretan
25	MeOH	=	Metanol
	THF	=	Tetrahydrofuran
	EtOAc	=	Etylacetat
	LDA	=	Litium-diisopropylamid
	TMP-Li	=	2,2,6,6-tetrametylpiperidinylitium
30	DME	=	Dimetoksyetan
	DIBALH	=	Diisobutylaluminium-hydrid
	HOBT	=	1-hydroksybenzotriazol
	CBZ	=	Benzyloksykarbonyl

40

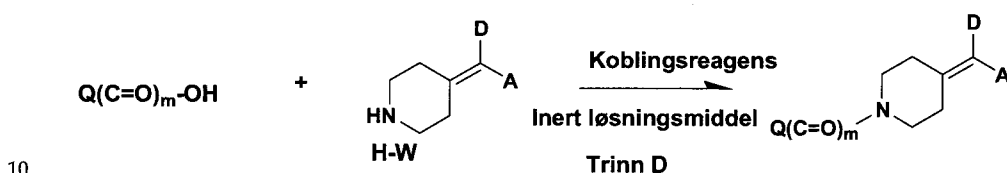
PCC = Pyridinium-klorkromat

Synteseprosedyrer og anti-HIV-1 aktiviteter for 4-alkenyl-piperidinamid-inneholdende analoger er angitt nedenfor.

5

Fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse:

Skjema A



Trinn D beskrivelse: Som vist i Skjema A kan mellomprodukt H-W (hvor W svarer til krav 1 og H er hydrogen) kobles med syren QC(O)C(O)OH (som også kan vises som Z-OH) ved anvendelse av standard amidbinding- eller peptidbinding-dannende koblingsreagenser. Kombinasjon av EDAC og trietylamin i tetrahydrofuran eller BOPCl og diisopropyletylamin i kloroform har oftest vært anvendt, men DEPBT eller andre koblingsreagenser så som PyBop kan anvendes. En annen anvendelig koblingsbetingelse anvender HATU (L.A. Carpino et al. J.Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201-203; A. Virgilio et.al. J.Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580-11581). En generell prosedyre for anvendelse av dette reagens er at syre (1 ekv.) og H-W-A eller HCl-salt (2 ekv.) i DMF blir omrørt ved romtemperatur i mellom 1 time og 2 dager. HATU (2 ekv.) blir tilsatt i én porsjon og deretter DMAP (3 ekv.). Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 2 til 15 timer (reaksjonsutvikling overvåket ved standard metoder, dvs. TLC, LC/MS). Blandingen blir filtrert gjennom filterpapir for å oppsamle det faste stoffet. Filtratet blir konsentrert og vann blir tilsatt. Blandingen blir filtrert igjen og det faste stoffet blir vasket med vann. Det faste stoffet blir samlet og vasket med vann. Mange reagenser for amidbindings-koblinger er kjent for en organisk kjemiker på området og nesten alle disse er anvendbare for å oppnå koblede amid-produkter. Som nevnt ovenfor representerer DEPBT (3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on) og *N,N*-diisopropyletylamin, vanlig kjent som Hunig's base, en annen effektiv metode for å danne amidbindingen (trinn D) og gir forbindelser ifølge krav I. DEPBT er enten anskaffet fra Adrich eller fremstilt i henhold til metoden ifølge

15

20

25

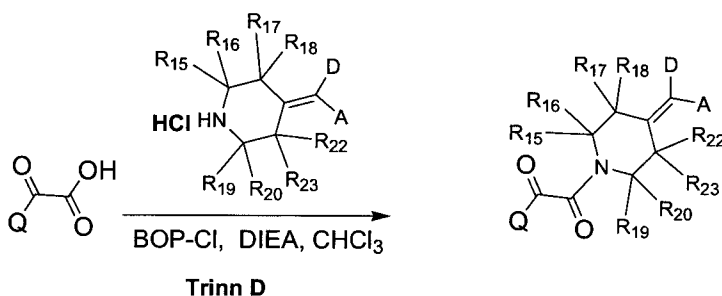
30

Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.*, **1999**, *1*, 91-93. Typisk blir et inert løsningsmiddel så som DMF eller THF anvendt, men andre aprotiske løsningsmidler kan anvendes.

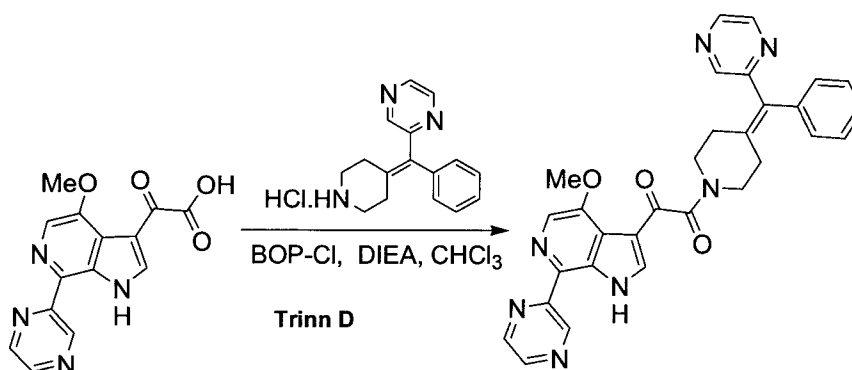
Amidbindings-konstruksjonsreaksjon kan utføres ved anvendelse av de foretrukne betingelser beskrevet ovenfor, EDC-betingelsene beskrevet nedenfor, andre koblings-betingelser beskrevet i denne søknad eller alternativt ved anvendelse av betingelsene eller koblingsreagensene for amidbinding-konstruksjon beskrevet senere i denne søknaden for konstruksjon av substituentene R_2 - R_5 .

Alternativt kan syren omdannes til en metylester ved anvendelse av overskudd av diazometan i THF/eter. Metylesteren i tørr THF kan omsettes med litiumamidet av mellomprodukt H-W. Litiumamidet av H-W, Li-W blir dannet ved omsetning av mellomprodukt 1 med litium-bis(trimetylsilyl)amid i THF i 30 minutter i et isvann avkjølingsbad. Natrium- eller kalium-amider kan dannes tilsvarende og anvendes hvis ytterligere reaktivitet er ønsket. Andre estere så som etyl, fenyl eller pentafluorfenyl kan anvendes og vil bli dannet ved anvendelse av standard metodikk. Skjema A1 viser den generelle koblingsreaksjon ved anvendelse av BOP-Cl koblingsmetode mens Skjema A2 viser en spesifikk reaksjon, som eksemplifiserer koblingsreaksjonene anvendt for å fremstille forbindelsene med formel I eller forløpere for dem.

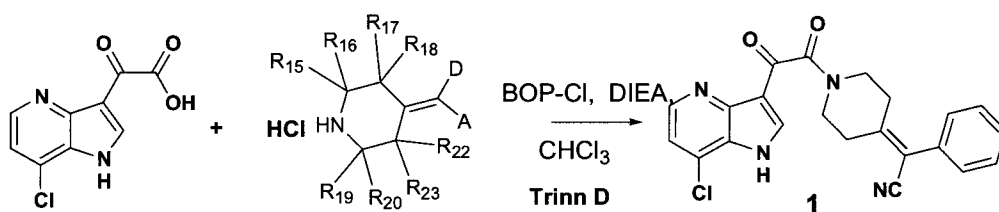
Skjema A1



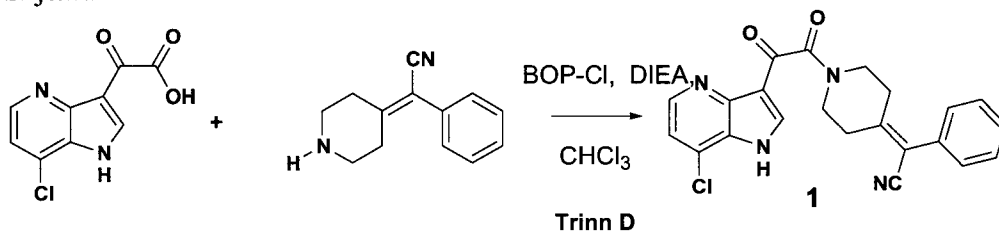
Skjema A2



Skjema A3

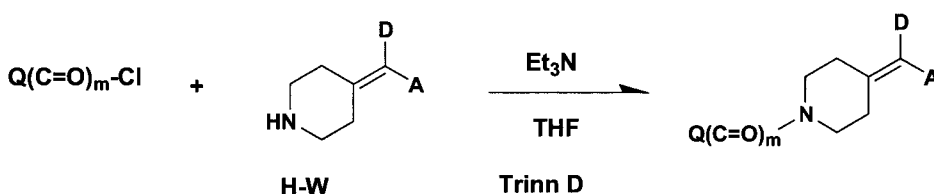


Skjema A4



5

Skjema B



10

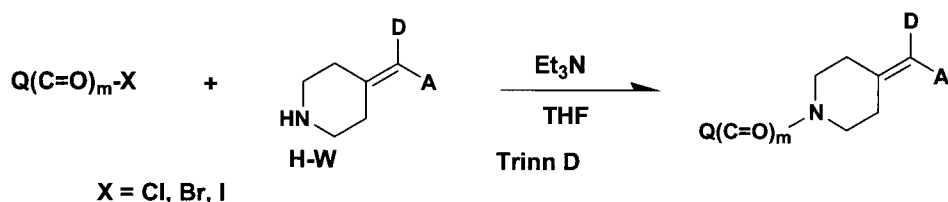
Som vist i Skjemaer B og C kan forbindelser med formel I også oppnås ved omsetning av aminet, H-W med et syrehalogenid QC(O)C(O)-Cl (også vist som Z-Cl) typisk i nærvær av en tertiær aminbase for å gi de ønskede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Slike reaksjoner ville vanligvis startes ved en temperatur på omtrent 2°C og få oppvarmes til omgivelsestemperatur, men lavere temperaturer eller selv oppvarmning kan anvendes hvis nødvendig. Reaksjonen av QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) ved omsetning med det passende H-W-A i nærvær av et tertiært amin (3-10 ekv.) så som trietylamin eller diisopropyletylamin i et vannfritt, aprotisk løsningsmiddel så som diklormetan, diklorethan, dietyleter, dioksan, THF, acetonitril, DMF eller lignende ved temperaturer i området fra 0°C til tilbakeløp. Mest foretrukket er diklormetan, diklorethan eller THF. Reaksjonen kan overvåkes ved LC/MS.

20

Syrene QC(O)C(O)OH (Z-OH) kan omdannes til syrekloridene QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) ved anvendelse av oksalyklorid i et løsningsmiddel så som benzen eller tionylklorid enten rene eller inneholdende en katalytisk mengde av DMF. Temperaturer mellom 0°C og tilbakeløp kan anvendes avhengig av substratet.

25

Skjema C



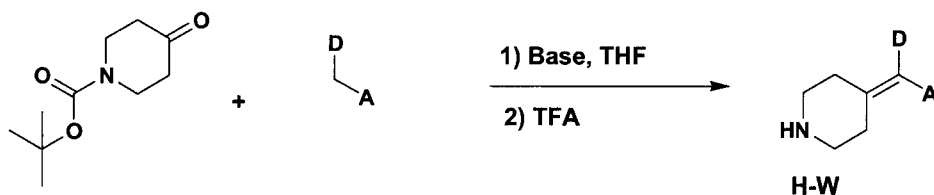
5 Prosedyrer for kobling av piperazin-amider til oksoacetyl-derivater er beskrevet i Blair, Wang, Wallace eller Wang referanser henholdsvis 93-95 og 106. Hele beskrivelsene i U.S Patent 6,469,006 bevilget 22. oktober 2002; U.S. Patent 6,476,034 bevilget 5. november 2002; U.S. Patentsøknad nummer 10/027,612 innlevert 19. desember 2001, som er en CIP av U.S. nummer 09/888,686 innlevert 25. juni 2001 (svarende til PCT WO 02/04440, publisert 17. januar 2002); og U.S. Patentsøknad
10 nummer 10/214,982 innlevert 7. august 2002, som er en CIP av U.S. nummer 10/038,306 innlevert 2. januar 2002 (svarende til PCT WO 02/62423 publisert 15. august 2002) er inntatt her ved referanse. Metodene anvendt for å koble indol- eller azaindol-oksoeddiksyre til piperazin-amider i disse referanser kan anvendes analogt for
15 å danne forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse bortsett fra at piperidin-alkener blir anvendt istedenfor piperazin-benzamider.

Generelle skjemaer:

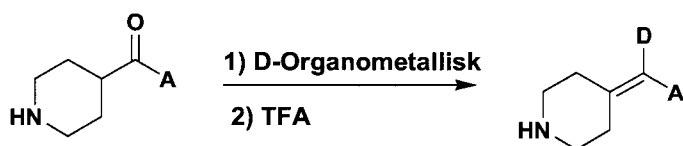
20 Skjema D beskriver en anvendelig metode for fremstilling av forbindelsene angitt av H-W hvor W er som definert i beskrivelsen og kravene ved foreliggende oppfinnelse. Typisk vil denne metodologien virke best når D er en gruppe som senker PKA av hydrogenatomene på den tilstøtende metylengruppe. For eksempel cyano, sulfonyl, amido og lignende som spesifisert i kravet. A kan fortrinnsvis være aryl- eller
25 heteroarylgrupper som angitt i krav 1. A kan også være andre grupper angitt i krav 1. Alkoksyd-baser av C1 til C4 alkoholer kan anvendes, men andre baser så som litium-, natrium- eller kalium-dialkylamider eller de tilsvarende bistrimetylsilyl-amider kan også anvendes.

30 **Fremstilling av mellomprodukter:**

Skjema D



5 Skjema E



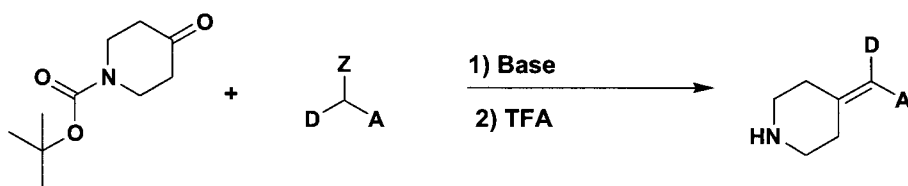
D = heteroaryl, aryl, alkyl

Mellomprodukt 1

Organometallisk = MgBr, Li, CeCl₂, ZnBr

Som vist i Skjema E kan tilsetning av et organometallisk reagens til et keton gi et intermediært tertiært alkoksyd som gjennomgår protonering og syrekatalysert elimineringsreaksjon for å danne den ønskede dobbeltbinding. Flere organometalliske reagenser kan være tilstrekkelige som vist, men en ekstra ekvivalent (minst to totalt) kan være nødvendig for å kompensere for avbeskyttelse av aminnitrogenet i mange tilfeller.

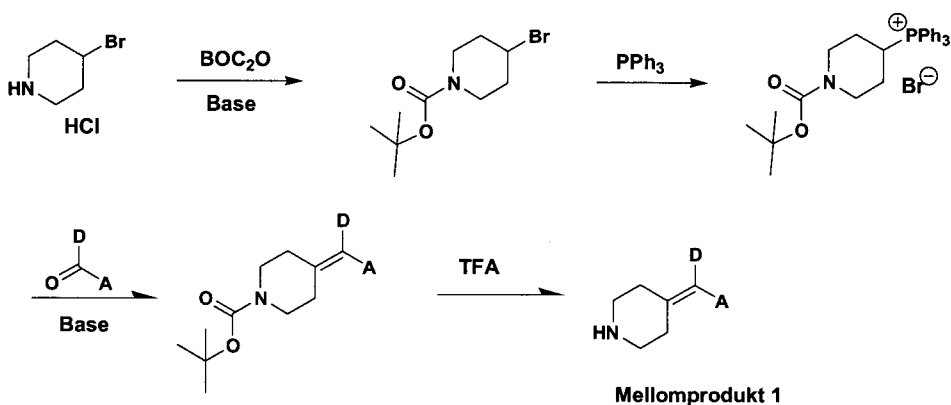
15 Skjema F

Z = PR₃, P(O)Ph₂, P(O)(OR)₂, SiR₃, AsR₃

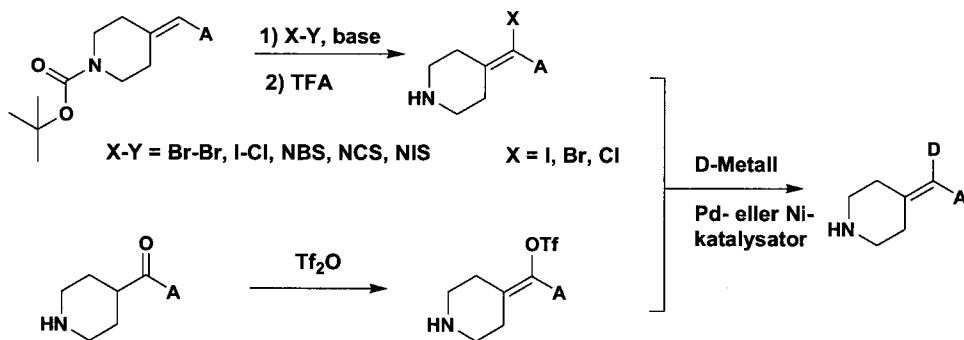
Standard olefineringsbetingelser så som Wittig, Horner Emmons, Petersen eller arsen-basert kan anvendes for å omdanne ketonet til de ønskede produkter. Noen generelle oversikter over denne metodologien og retningslinjer for anvendelse er inneholdt i de følgende referanser: Wadsworth, W.S. Jr., i "Organic Reactions", Dauben, W.G., Ed., Wiley, New York, 1977, 25, 73. McMurry, J.E. Acct. Chem. Res. 1983, 16, 405. Cushman, M., et al. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2807. Når Z= trifenylfosfin, kan butyllitium eller LDA anvendes for å danne fosfor-ylid i THF og deretter kan ylidet

omsettes med ketonet for å gi det ønskede produkt. Fosfinetat- eller fosfinoksyd-baserte reagenser kan anvendes med lignende baser eller med natrium- eller kalium-metoksyd eller -etoksyd i de tilsvarende alkohol-løsningsmidler.

5 Skjema G



Skjema H

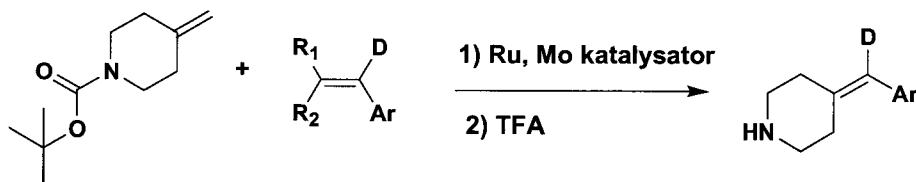


Som vist ovenfor i Skjema H gjennomgår substituerte azaindoler inneholdende et klorid, bromid, jodid, triflat eller fosfonat koblingsreaksjoner med et boronat (Suzuki-type reaksjoner) eller et stannan for å gi substituerte azaindoler. Stannaner og boronater blir fremstilt ved standard litteratur-prosedyrer eller som beskrevet i den eksperimentelle del av denne søknaden. Vinyl-bromider, -klorider, -triflater eller -fosfonater kan gjennomgå metall-mediert kobling for å gi forbindelser med formel W-H. Stille- eller Suzuki-koblinger er spesielt anvendelige. En detaljert omtale av referansene og beste betingelser for disse typer av metall-mediert kobling er beskrevet

senere i denne søknaden hvor omtalen er kombinert med en beskrivelse av hvorledes disse typer av reaksjoner også kan anvendes for å funksjonalisere indoler og azaindoler.

Når Ar er benzen er utgangsmaterialer kommersielt tilgjengelige

5 Skjema J



Alternativt kan forbindelsene W-H fremstilles ved olefin-metatese ved
 10 anvendelse av meget aktive rhodium-katalysatorer. Metylen-utgangsmateriale kan fremstilles ved enkel Wittig-metylenering av forløper-ketonet som blir fremstilt ved litteraturmetoder. Olefin-metatesen blir fortrinnsvis utført ved anvendelse av 1% av imadazoyliden-ruthenium-benzyliden-katalysator beskrevet i den følgende referanse. Reaksjonen blir utført ved å starte ved lave temperaturer (-40°) eller lignende. Utgangs-
 15 metylenmateriale blir blandet med overskudd av olefin (5 til 100 ekvivalenter) og reaksjonsblandingen blir oppvarmet til ~40°C. **Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metathesis.** Chatterjee, Arnab K.; Sanders, Daniel P.; Grubbs, Robert H.. Organic Letters ACS ASAP.

Ytterligere referanser er listet opp nedenfor som viser ytterligere betingelser og
 20 substrater som kan anvendes med denne katalysator. xxx

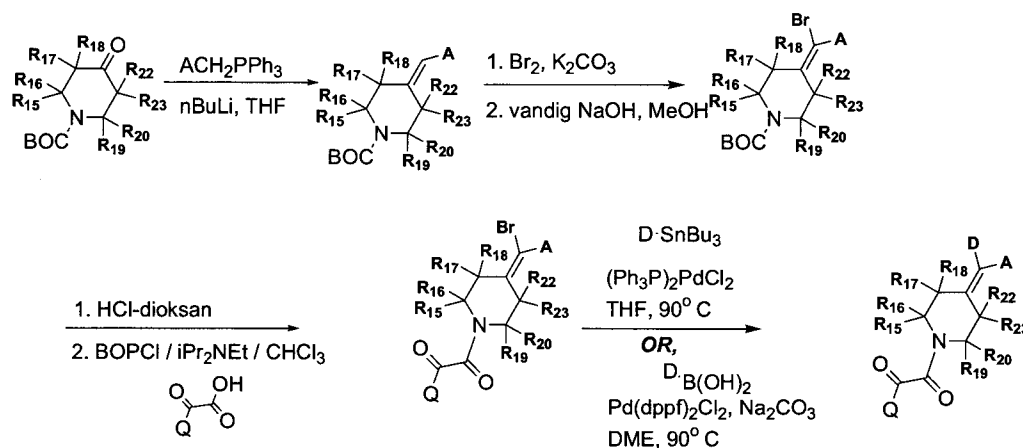
Functional group diversity by ruthenium-catalyzed olefin cross-metathesis.

Toste, F. Dean; Chatterjee, Arnab K.; Grubbs, Robert H.. The Arnold and Mabel Beckman Laboratory of Chemical Synthesis, Division of Chemistry and Chemical
 25 Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Pure and Applied Chemistry (2002), 74(1), 7-10. **A Versatile Precursor for the Synthesis of New Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts.** Sanford, Melanie S.; Love, Jennifer A.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabel Beckman Laboratories for Chemical Synthesis Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of
 30 Technology, Pasadena, CA, USA. Organometallics (2001), 20(25), 5314-5318.

Olefin metathesis with 1,1-difluoroethylene. Trnka, Tina M.; Day, Michael W.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabel Beckman Lab. of Chemical Synthesis, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. *Angewandte Chemie, Internasjonal utgave* (2001), 40(18), 3441-3444.

- 5 Skjema K viser en sekvens hvor et piperidon blir omdannet til et monofunksjonalisert olefin ved Wittig-olefinering. Bromering og dehydrobromering tilveiebringer et allsidig vinylbromid-mellomprodukt. Dette mellomproduktet blir koblet til QC(O)C(O)OH-syren med BOPCl for å gi en forbindelse med formel I. Dette mellomproduktet blir deretter funksjonalisert ved anvendelse av palladium-medierte
- 10 koblinger til enten boronater eller stannaner. Betingelser for disse koblinger er beskrevet i denne søknaden.

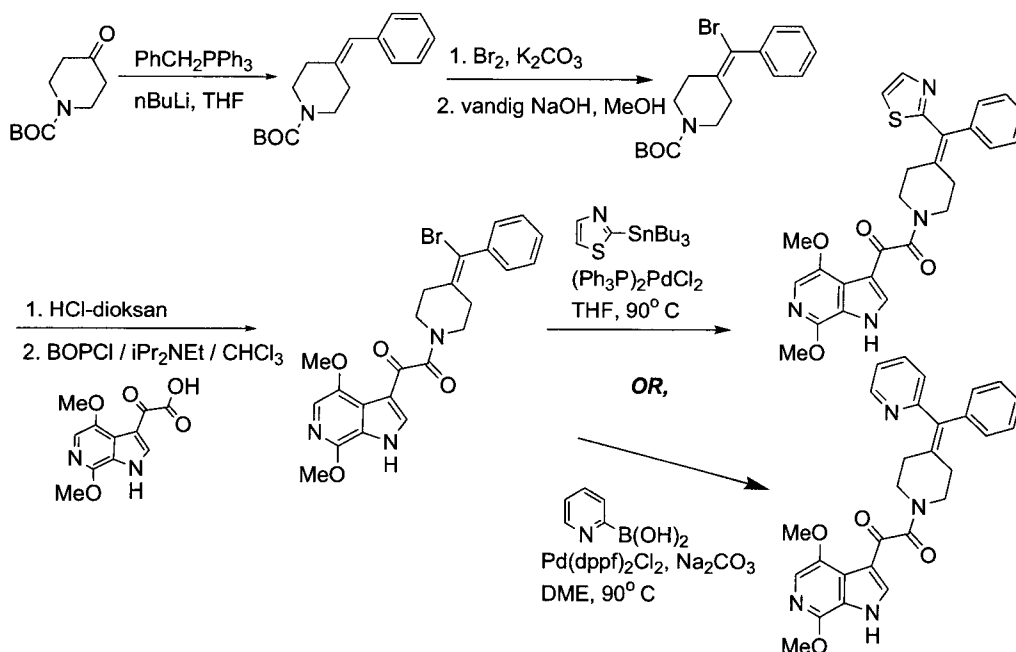
SKJEMA K



15

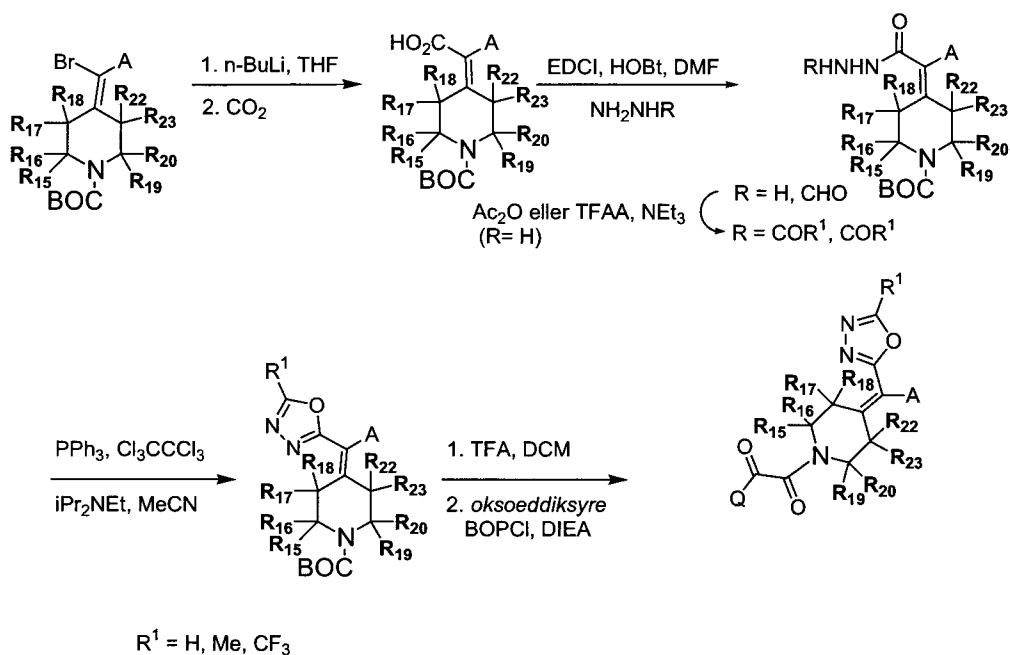
Skjema L viser spesifikke eksempler på generelt Skjema K som er noen av de beskrevet i den eksperimentelle del.

Skjema L



Skjema M viser hvorledes et beskyttet vinylbromid kan omdannes til en karboksylsyre ved litumbromid-utveksling og reaksjon med karbondioksyd. Som beskrevet i denne søknad og de inntatte, er karboksylsyrer utmerkede forløpere til mange heterocykliske grupper eller amider. Resten av Skjema M viser omdannelse til funksjonaliserte oksadiazoler. Annen kjemi beskrevet i denne søknad viser andre metoder for omdannelse av syrer til grupper av andre forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

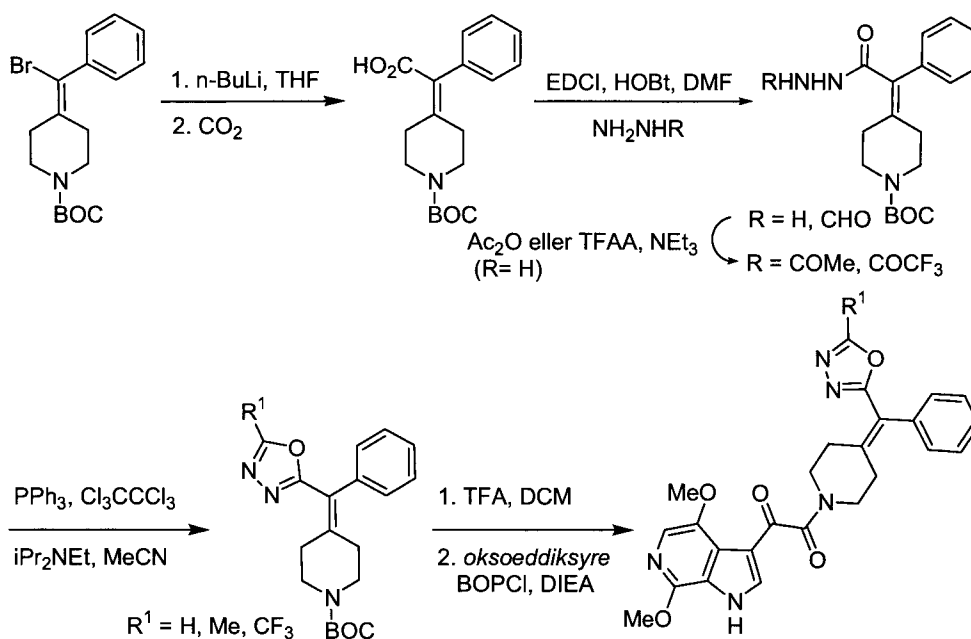
SKJEMA M



Skjema N viser et mer spesifikt eksempel på Skjema M.

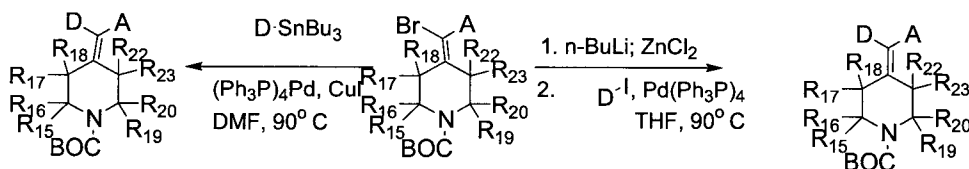
5

Skjema N



Skjema P viser metoder for funksjonalisering av vinylbromidet for å innføre grupper D (eller A). Enten en modifisert Stille-kobling eller en sink-mediert kobling er vist. Detaljer om disse omdannelser er beskrevet senere i avsnittet om metallkoblinger.

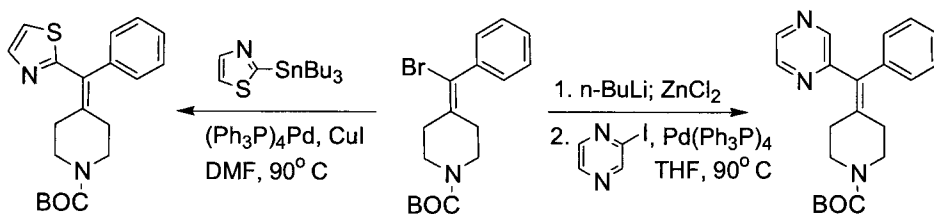
5 SKJEMA P



Skjema Q viser noen spesifikke eksempler på Skjema P.

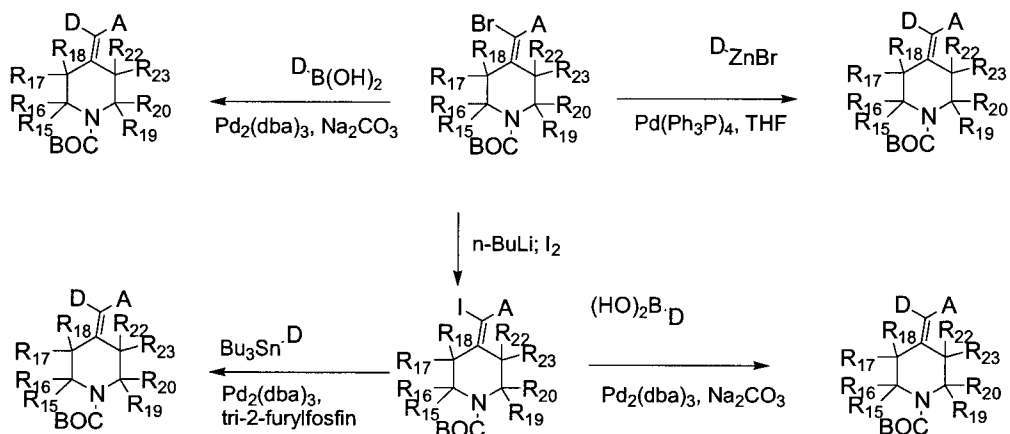
10

SKJEMA Q



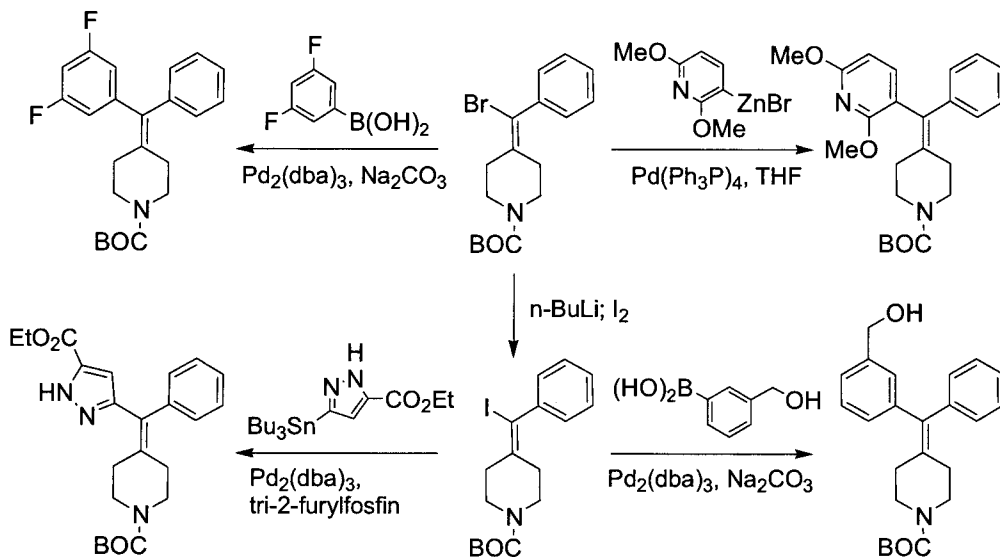
15 Skjema R viser metoder for funksjonalisering av vinylbromidet for å innføre grupper D (eller A). Enten en modifisert Stille-kobling, sinkmediert kobling eller en Suzuki boronsyre-kobling er vist. En metode for omdannelse av vinylbromidet til vinyljodid er vist. Hvis vinylbromidet ikke gjennomgår en effektiv reaksjon, kan det mer reaktive jodid fremstilles som en bedre partner. Detaljer om disse omdannelser er beskrevet
20 senere i avsnittet om metallkoblinger.

SKJEMA R



- 5 Skjema S tilveiebringer spesifikke eksempler på Skjema R.

Skjema S

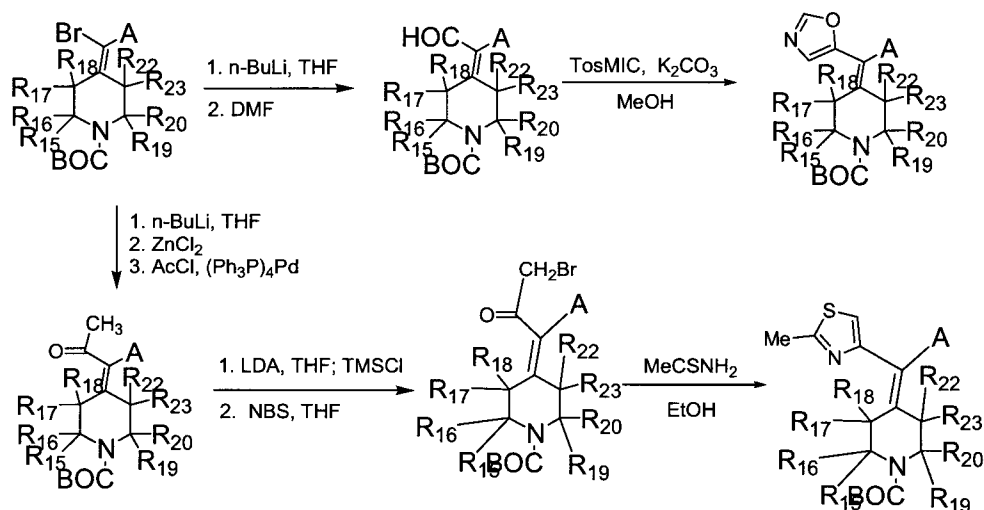


10

Skjema T viser metoder for omdannelse av vinylbromidet til mer funksjonaliserte grupper D (eller A). Et nøkkel-aldehyd-mellomprodukt blir dannet fra vinylbromidet og kan anvendes for å danne heteroarylgrupper så som oksazol ved omsetning med Tosmic.

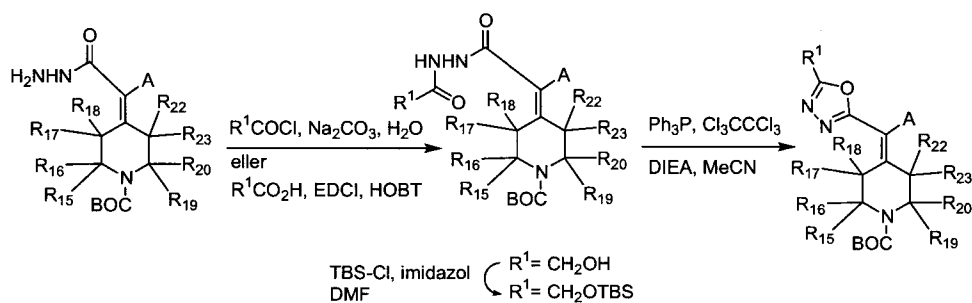
15

SKJEMA T



- 5 Skjema U viser hvorledes et hydrazid (generert fra syren) kan anvendes for å fremstille oksadiazoler med forskjellige substituenten.

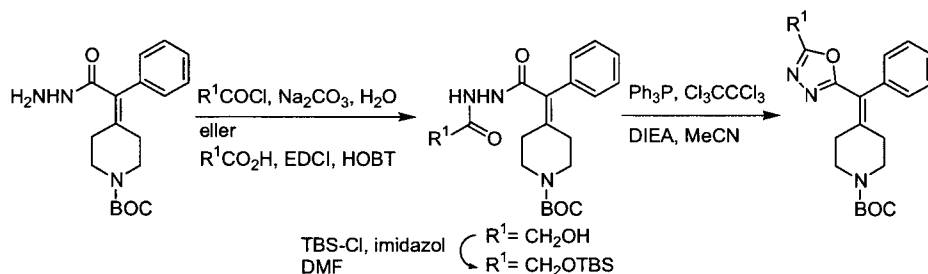
SKJEMA U



10

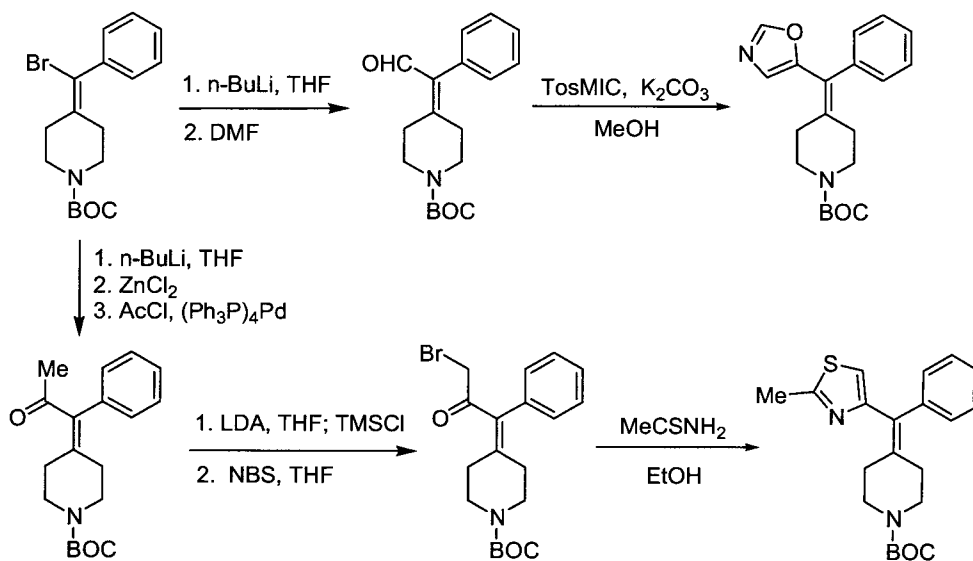
Skjema V tilveiebringer mer spesifikke eksempler på Skjema U.

Skjema V



- 15 Skjema W viser noen andre metoder for innføring av D (eller A).

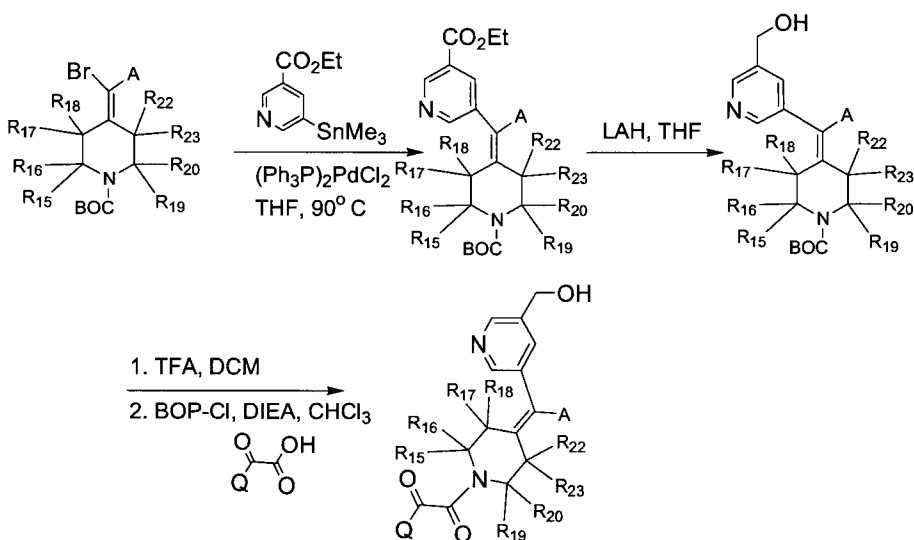
Skjema W



5

Skjema X viser et spesielt eksempel hvor funksjonalisert heteroaryl eller i dette tilfellet aryl blir koblet og deretter kan videre funksjonalisering kan forekomme (i dette tilfellet reduksjon av en ester til en alkohol).

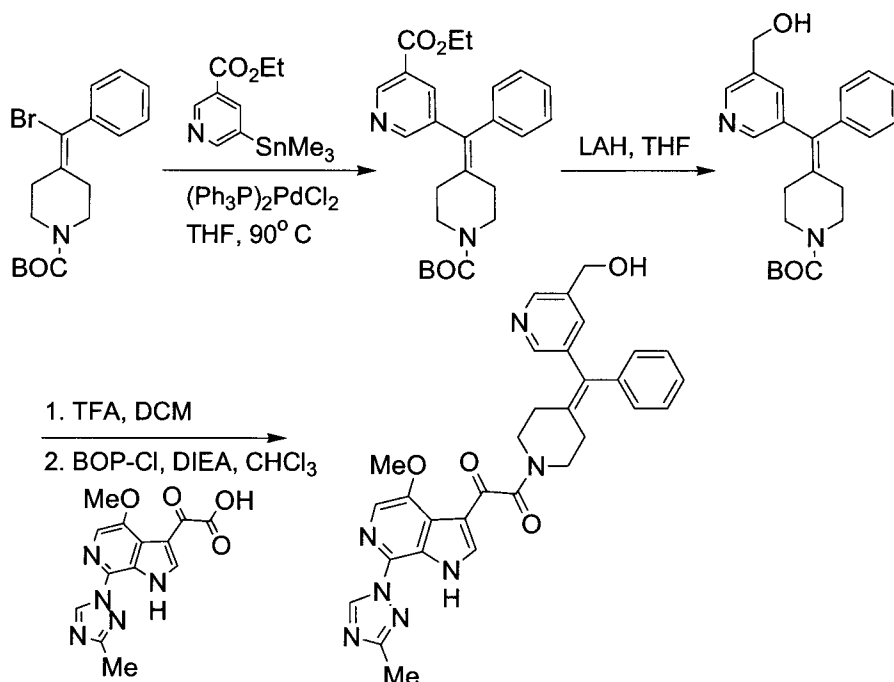
10 Skjema X



Skjema Y gir mer spesifikke eksempler på Skjema X.

15

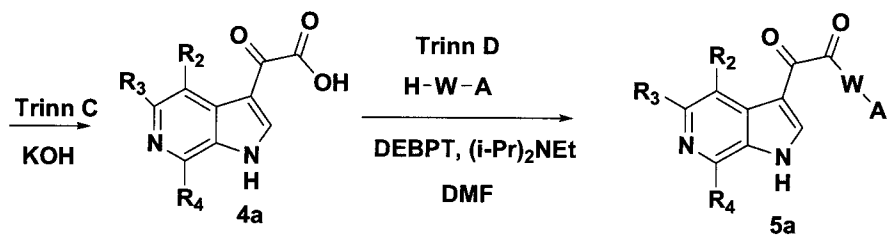
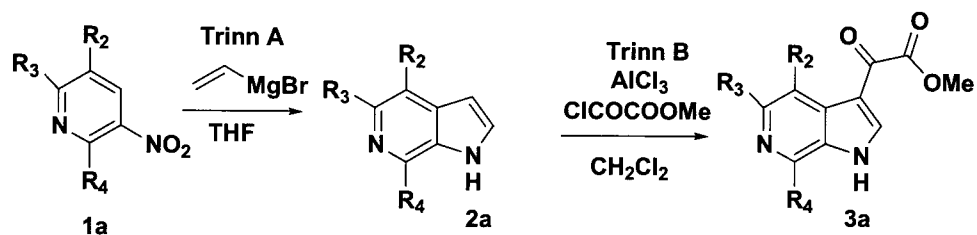
Skjema Y



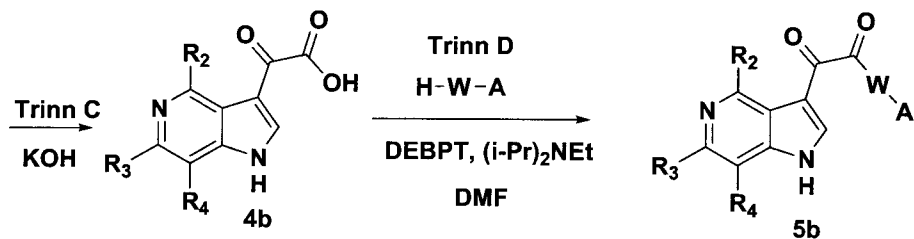
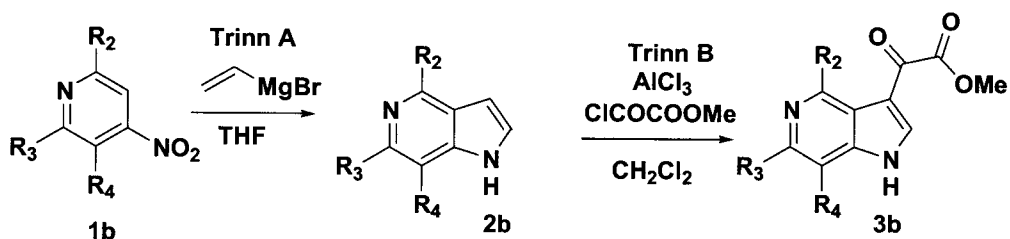
- 5 Fremgangsmåter for fremstilling av $\text{Q}(\text{C}=\text{O})_m\text{-OH}$ eller $\text{Q}(\text{C}=\text{O})_m\text{-X}$ (som definert i formel I av beskrivelsen av foreliggende oppfinnelse og i skjemaer A-C ovenfor) er beskrevet her og i samme referanser nettopp referert for koblingsreaksjonen (henholdsvis Blair, Wang, Wallace eller Wang referanser 93-95 og 106). Ytterligere generelle prosedyrer for å konstruere substituert azaindol Q og Z med formel I og
- 10 mellomprodukter anvendelige for deres syntese er beskrevet i de følgende Skjemaer. De følgende Skjemaer gir spesifikke eksempler på metodikk som kan anvendes for å fremstille Q eller $\text{Q}(\text{CO})_m\text{-OH}$ eller derivater hvor syren er omdannet til et syrehalogenid eller ester.

55

Skjema 1a

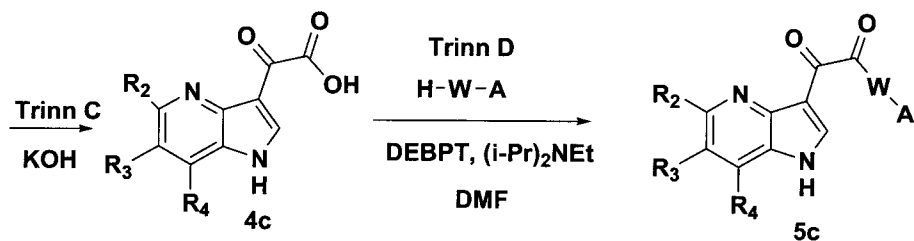
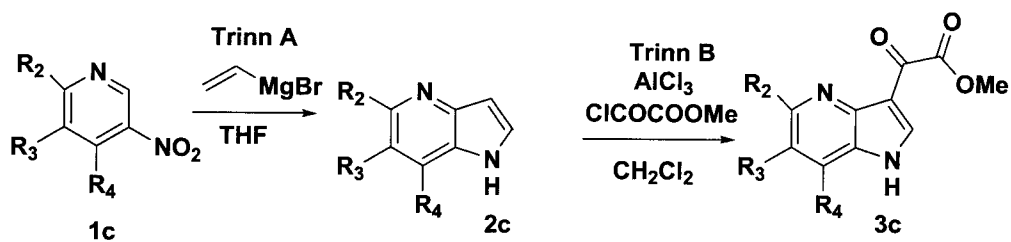


Skjema 1b

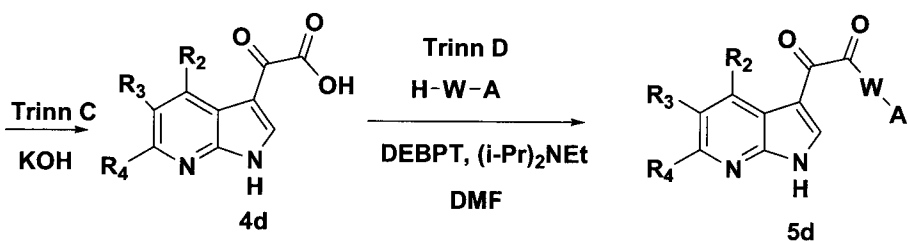
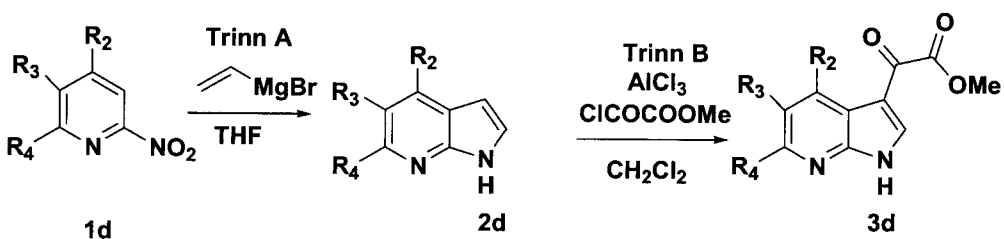


56

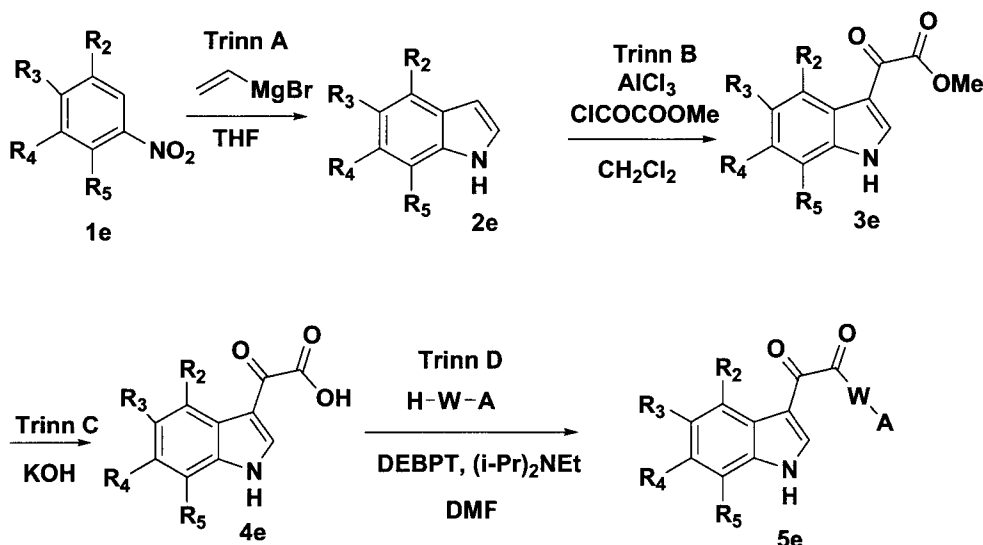
Skjema 1c



Skjema 1d



Skjema 1e



Trinn A i Skjemaer 1a-1e viser syntese av azaindol- eller indol-mellomprodukter, 2a-2e via den velkjente Bartoli-reaksjon hvor vinyl-

5 magnesiumbromid reagerer med en aryl- eller heteroaryl-nitrogruppe, så som i 1a-1e, for å danne en fem-leddet nitrogen-inneholdende ring som vist. Noen referanser for detaljer om hvorledes utføre omdannelsen omfatter: Bartoli et al. a) *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129. b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2757. c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1991**, 657. d) *Synthesis* (1999), 1594. e) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the

10 Preparation of 4- and 6-Azaindols". *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67 (7), 2345-2347 WO 0262423, 15. august 2002 "Preparation and antiviral activity for HIV-1 of substituted azaindoleoxoacetyl piperazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei.

15

I den foretrukne prosedyre blir en løsning av vinyl-magnesiumbromid i THF (typisk 1,0M, men fra 0,25 til 3,0M) satt dråpevis til en løsning av nitropyridinet i THF ved -78° under en inert atmosfære av enten nitrogen eller argon. Etter at tilsetningen er fullført får reaksjonstemperaturen oppvarmes til -20° og blandingen blir deretter omrørt

20 i omtrent 12 timer før reaksjonen blir stanset med 20% vandig ammoniumklorid-løsning. Reaksjonsblandingen blir ekstrahert med etylacetat og deretter opparbeidet på typisk måte ved anvendelse av et tørkemiddel så som vannfritt magnesiumsulfat eller

natriumsulfat. Produkter blir generelt rensed ved anvendelse av kromatografi over silikagel. Best resultater blir generelt oppnådd ved anvendelse av nyfremstilt vinyl-magnesiumbromid. I noen tilfeller kan vinyl-magnesiumklorid anvendes istedenfor vinyl-magnesiumbromid. I noen tilfeller kan modifiserte prosedyrer noen ganger gi forbedret utbytte. En invers tilsetningsprosedyre kan noen ganger anvendes (nitro-pyridin-løsningen blir satt til vinyl-Grignard-løsningen). Av og til kan løsningsmidler så som dimetoksy-etan eller dioksan vise seg anvendelige. En prosedyre hvor nitroforbindelsen i THF blir satt til en 1M løsning av vinyl- magnesiumbromid i THF ved -40°C kan være fordelaktig. Etter fullføring av reaksjonen ved TLC blir reaksjonen stanset med mettet vandig ammoniumklorid-løsning og rensed ved standard metoder. En referanse for denne alternative prosedyre er inneholdt i M.C. Pirrung, M. Wedel og Y. Zhao et. al. Syn Lett 2002, 143-145.

Substituerte azaindoler kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen eller kan være tilgjengelige fra kommersielle kilder. Således er det mange metoder for syntetisering av mellomprodukter 2a-2d og de spesifikke eksempler er altfor tallrike til å listes opp. Metodikk for fremstilling av mange forbindelser av interesse er beskrevet i referanser i henholdsvis Blair, Wang, Wallace og Wang referanser 93-95 og 103. En oversikt over syntese av 7-azaindoler er publisert (Merour et. al. referanse 102). Alternative synteser er aza-indoler og generelle metoder for syntetisering av mellomprodukter 2 omfatter, men er ikke begrenset til, de beskrevet i de følgende referanser (a-k nedenfor): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. *Khim.-Farm. Zh.* **1994**, 28(7), 30-51; b) Lablache-Combier, A. **Heteroaromatics**. Photoinduced Electron Transfer **1988**, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. *Pak. J. Pharmacol.* **1986**, 2(2), 43-6; d) Bisagni, E. *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **1972**, 4, 439-45; e) Yakhontov, L. N. *Usp. Khim.* **1968**, 37(7), 1258-87; f) Willette, R. E. *Advan. Heterocycl. Chem.* **1968**, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* **1993**, 49(33), 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29(2), 359-67; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64(26), 9430-9443; j) Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(48), 8919-8922; k) Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic press) **1991**, Vol. 52, s. 235-236 og referanser deri. Andre referanser senere i denne søknaden. Utgangs-indolmellomprodukter med formel 2e (Skjema 1e) er kjente eller blir lett fremstilt i henhold til litteratur-prosedyrer, så som de beskrevet i Gribble, G. (Ref. 24

og 99), Bartoli et al (Ref. 36), referanse 37 eller boken til Richard A. Sundberg i referanse 40. Andre metoder for fremstilling av indol-mellomprodukter omfatter: the Leimgruber-Batcho Indole synthesis (referanse 93); the Fisher Indole synthesis (referanser 94 og 95); 2,3-omleirings-protokollen utviklet av Gassman (referanse 96);
 5 hybridisering av pyrroler (referanse 97); tinn- medierte cycliseringer (referanse 98); og Larock palladium-mediert cyclisering av 2-alkynyl-aniliner. Mange andre metoder for indolsyntese er kjent og en fagmann på området kan lett finne betingelser for fremstilling av indoler som kan anvendes for å fremstille forbindelser med formel I.

- 10 **Trinn B.** Mellomprodukt 3a-e kan fremstilles ved omsetning av mellomprodukter 2, med et overskudd av ClCOCOOME i nærvær av AlCl₃ (aluminiumklorid) (Sycheva et al, Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Noen ytterligere beskrivelser av de nøyaktige prosedyrer for å utføre denne reaksjonen er inneholdt i a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong,
 15 Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindols at C-3." *J. Org. Chem.* **2002**, 67(17), 6226-6227; b) Tao Wang et. al. US Patent 6,476,034 B2 "Antiviral Azaindole derivatives" publisert 5. nov 2002; c) W. Blair et al. PCT-patentsøknad WO 00/76521 A1 publisert 21. des. 2000; d) O. Wallace et. al. PCT-søknad WO
 20 02/04440A1 publisert 17. jan. 2002 Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 100-106). Typisk blir et inert løsningsmiddel så som CH₂Cl₂ anvendt, men andre så som THF, Et₂O, DCE, dioksan, benzen eller toluen kan anvendes enten alene eller i blandinger. Andre oksalat-estere så som etyl- eller benzyl-
 25 monoestere av oksalsyre kan også være tilstrekkelig for hver metode vist ovenfor. Mer lipofile estere letter isolering under vandige ekstraksjoner. Fenoliske eller substituerte fenoliske (så som pentafluorfenol) estere tillater direkte kobling av H-W-A i Trinn D uten aktivering. Lewis-syre-katalysatorer, så som tinntetraklorid, titanIVklorid og aluminiumklorid blir anvendt i Trinn B, idet aluminiumklorid er mest foretrukket.
 30 Alternativt blir azaindolen behandlet med et Grignard-reagens så som MeMgI (metylmagnesiumjodid), metylmagnesiumbromid eller etylmagnesiumbromid og et sinkhalogenid, så som ZnCl₂ (sinkklorid) eller sink-bromid, fulgt av tilsetning av en oksalyklorid-monoester, så som ClCOCOOME (metylkloroksoacetat) eller en annen

ester som ovenfor, hvilket gir aza-indol- glyoksylester (Shadrina et al, Ref. 25).

Oksalsyreestere så som metyloksalat, etyloksalat eller som ovenfor blir anvendt.

Aprotiske løsningsmidler så som CH_2Cl_2 , Et_2O , benzen, toluen, DCE eller lignende kan anvendes alene eller i kombinasjon for denne sekvensen. I tillegg til oksalyklorid-

5 monoestere, kan oksalyklorid selv omsettes med azaindolen og deretter videre omsettes med et passende amin, så som H-W-A.

Trinn C. Hydrolyse av metylesteren (mellomprodukter 3a-3e, Skjemaer 1a-1e) gir et kaliumsalt av mellomprodukter 4, som blir koblet med alkenyl-piperidiner
 10 H-W-A som vist i Trinn D i skjemaene 1a-1e. Noen typiske betingelser anvender metanolisk eller etanolisk natriumhydroksyd fulgt av forsiktig surgjøring med vandig saltsyre av varierende molaritet, men 1M HCl er foretrukket. Surgjøring er ikke anvendt i mange tilfeller som beskrevet ovenfor for de foretrukne betingelser. Litiumhydroksyd eller kaliumhydroksyd kan også anvendes og varierende mengder av
 15 vann kan settes til alkoholene. Propanoler eller butanoler kan også anvendes som løsningsmidler. Forhøyede temperaturer opptil kokepunktene til løsningsmidlene kan anvendes hvis omgivelsestemperaturer ikke er tilstrekkelig. Alternativt kan hydrolysen utføres i et ikke-polart løsningsmiddel så som CH_2Cl_2 eller THF i nærvær av Triton B. Temperaturer på -78°C til kokepunktet til løsningsmidlet kan anvendes, men -10°C er
 20 foretrukket. Andre betingelser for esterhydrolyse er listet opp i referanse 41 og både denne referanse og mange av betingelsene for esterhydrolyse er velkjent for fagfolk på området.

Alternative prosedyrer for trinn B og C:

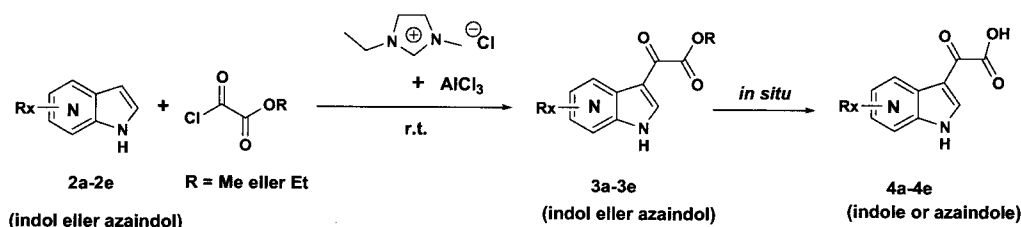
25 Imidazolium-kloraluminat:

Vi har funnet at ionisk flytende 1-alkyl-3-alkylimidazolium-kloraluminat generelt er anvendelig for å fremme Friedel-Crafts type acylering av indoler og azaindoler. Den ioniske væsken blir dannet ved blanding av 1-alkyl-3-
 30 alkylimidazoliumklorid med aluminiumklorid ved romtemperatur med kraftig omrøring. 1:2 eller 1:3 molart forhold av 1-alkyl-3-alkylimidazoliumklorid til aluminiumklorid er foretrukket. Ett spesielt anvendelig imidazolium-kloraluminat for acylering av azaindol med metyl- eller etylkloroksoacetat er 1-etyl-3-

metylimidazolium-kloraluminat. Reaksjonen blir typisk utført ved omgivelsestemperatur og azaindolglyoksylester kan isoleres. Mer hensiktsmessig har vi funnet at glyoksylester kan hydrolyseres *in situ* ved omgivelsestemperatur ved forlenget reaksjonstid (typisk natten over), hvilket gir den tilsvarende glyoksylsyre

5 (mellomprodukter 4a-4e) for amid-dannelse (**Skjema 2**).

Skjema 2



10

En representativ eksperimentell prosedyre er som følger: 1-etyl-3-metylimidazoliumklorid (2 ekv.; anskaffet fra TCI; vektet under en strøm av nitrogen) ble omrørt i en ovnstørket rundbunnet kolbe ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære og tilsatt aluminiumklorid (6 ekv.; vannfritt pulver pakket under argon i

15 ampuller anskaffet fra Aldrich er foretrukket; vektet under en strøm av nitrogen). Blandingen ble kraftig omrørt for å danne en væske, som deretter ble tilsatt azaindole (1 ekv.) og omrørt inntil en homogen blanding resulterte. Reaksjonsblandingen ble tilsatt dråpevis etyl- eller metylkloroksoacetat (2 ekv.) og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Etter denne tid ble blandingen avkjølt i et is-vann-bad og reaksjonen stanset

20 ved forsiktig tilsetning av overskudd av vann. Fellingene ble filtrert, vasket med vann og tørket under høyvakuum, hvilket ga azaindolglyoksylsyren. For noen eksempler kan 3 ekvivalenter av 1-etyl-3-metylimidazoliumklorid og kloroksoacetat være nødvendig. En mer omfattende referanse med ytterligere eksempler er inneholdt i: Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong. **Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquids at room temperature.** Tetrahedron Letters (2002), 43(33), 5793-5795.

25

Relaterte referanser: (1) Welton, T. *Chem Rev.* **1999**, 99, 2071; (2) Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D. *Chem. Commun.* **1996**, 2753; (3) Saleh, R. Y. WO 0015594.

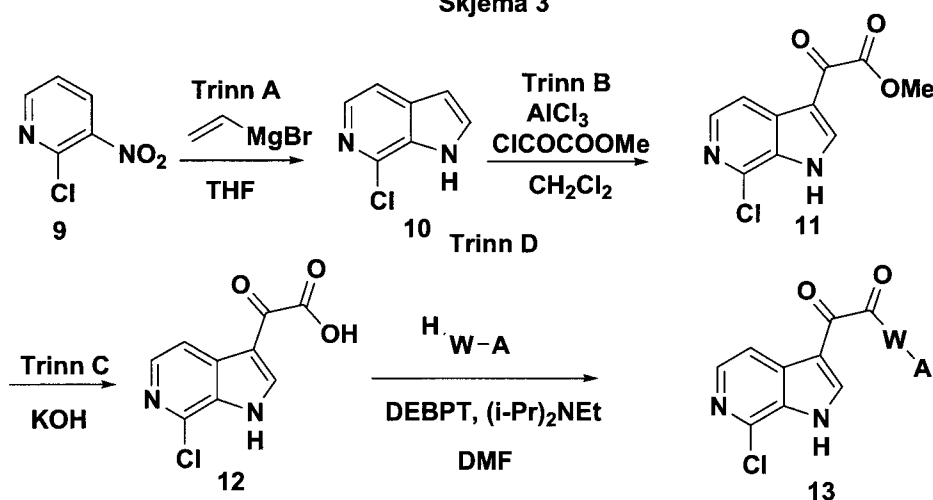
Trinn D. Er beskrevet ovenfor.

Det skal bemerkes at i mange tilfeller er reaksjoner vist for bare én stilling av et mellomprodukt, så som for eksempel R⁵-stillingen. Det skal forstås at slike reaksjoner kan anvendes for andre stillinger, så som R²-R⁴, i de forskjellige mellomprodukter. Reaksjonsbetingelser og metoder gitt i de spesifikke eksempler er bredt anvendbare for forbindelser med andre substitusjoner og andre omdannelser i denne søknad. Skjemaer 1 og 2 beskriver generelle reaksjonsskjemaer for å anvende passende substituert Q (indoler og azaindoler) og omdanne dem til forbindelser med formel I. Mens disse skjemaer er meget generelle, er andre permutasjoner som fører en forløper eller forløpere til substituenten R² til R⁵ gjennom reaksjonsskjemaet og deretter omdanne den til en forbindelse med formel I i siste trinn, også metoder omfattet ved foreliggende oppfinnelse.

Amidbinding-konstruksjonsreaksjoner vist i trinn D av skjemaer 1a-1e kan utføres ved anvendelse av de spesialiserte betingelser beskrevet her eller alternativt ved å anvende betingelsene eller koblingsreagensene for amidbindings-konstruksjon beskrevet i Wallace, referanse 95. Noen spesifikke eksempler er gitt i denne søknad.

Ytterligere prosedyrer for syntetisering av, modifikasjon av og binding av grupper er inneholdt i referanser 93-95 og 103 eller er beskrevet nedenfor.

Skjema 3



Skjema 3 gir mer spesifikke eksempler på omdannelsen tidligere beskrevet i Skjema A. Mellomprodukter 9-13 blir fremstilt ved metodene beskrevet for mellomprodukter 1c-5c i Skjema 1c. Skjema 4 er en annen utførelsesform av omdannelsene beskrevet i Skjemaer 1a-1e og 3. Omdannelse av fenolen til kloridet (Trinn S, Skjema 4) kan

5 gjennomføres i henhold til metodene beskrevet i Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; *Sci. Pharm.* **1996**, *64*(3), 637-646; og Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Smith, T.P.; Steel, P.J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*(3), 979-984. Trinn T i skjema 4 kan utføres som beskrevet for Trinn A i skjema 1. Brom- mellomproduktet kan deretter omdannes til alkoksy-, klor- eller fluor-mellomprodukter som vist i Trinn U i skjema 4. Når trinn

10 U er omdannelse av bromider til alkoksy-derivater, kan omdannelsen utføres ved omsetning av bromidet med et overskudd av for eksempel natriummetoksyd eller kaliummetoksyd i metanol med kobber(I)salter, så som kobber I bromid, kobber I jodid og kobber I cyanid. Reaksjonen kan utføres ved temperaturer på mellom omgivelsen og 175°C, men vil mest sannsynlig være rundt 115°C eller 100°C. Reaksjonen kan utføres

15 i et trykk-kar eller lukket rør for å forhindre utstrømning av flyktig stoff så som metanol. Alternativt kan reaksjonen utføres i et løsningsmiddel så som toluen eller xylen og metanolen delvis få unnsnippe reaksjonskaret ved oppvarmning og deretter oppnå tilbakeløp ved tilsetning av en kjøler. De foretrukne betingelser i en typisk laboratorie-skala anvender 3 ekv. av natriummetoksyd i metanol, CuBr som

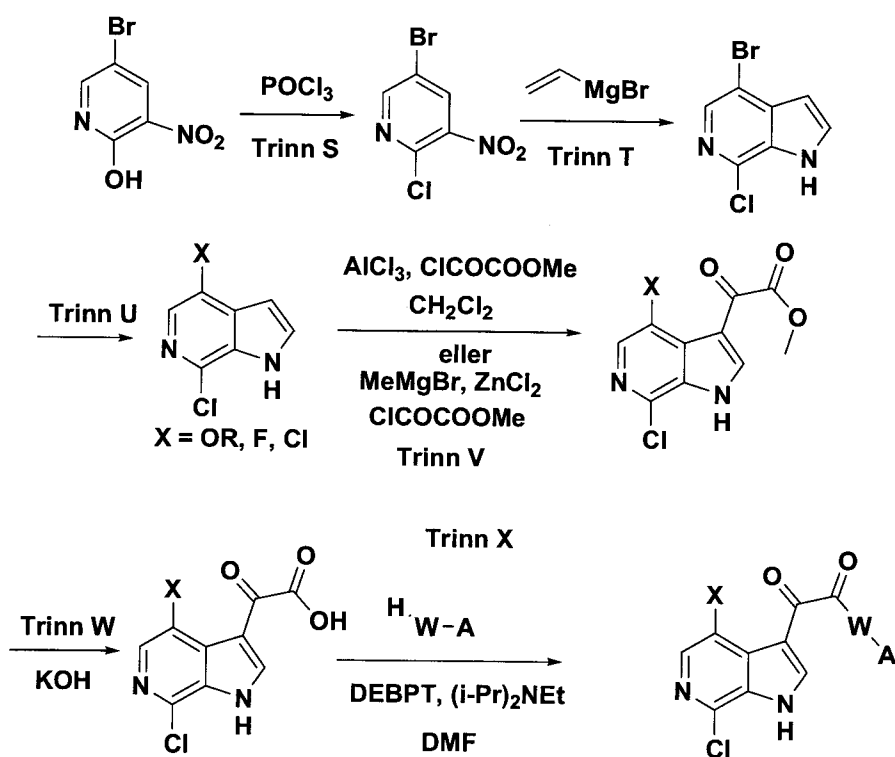
20 reaksjonskatalysator (0,2 til 3 ekvivalenter idet 1 ekv eller mindre er foretrukket) og en reaksjonstemperatur på 115°C. Reaksjonen blir utført i et lukket rør eller lukket reaksjonskar. Den kobber-katalyserte fortrenningsreaksjon av arylhalogenider av metoksyd er beskrevet i detalj i H.L. Aalten et al. 1989, *Tetrahedron* *45*(17) s. 5565 til 5578 og betingelsene beskrevet her ble også anvendt i denne søknad med azaindoler.

25 Omdannelsen av bromidet til alkoksy-derivater kan også utføres i henhold til prosedyrer beskrevet i. Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(14), 3395-3396; Yamato, T.; Komin, M.; Nagano, Y.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*(3), 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*(18), 5414-5418. Omdannelse av bromidet til fluorderivatet (Trinn U, Skjema 4) kan gjennomføres

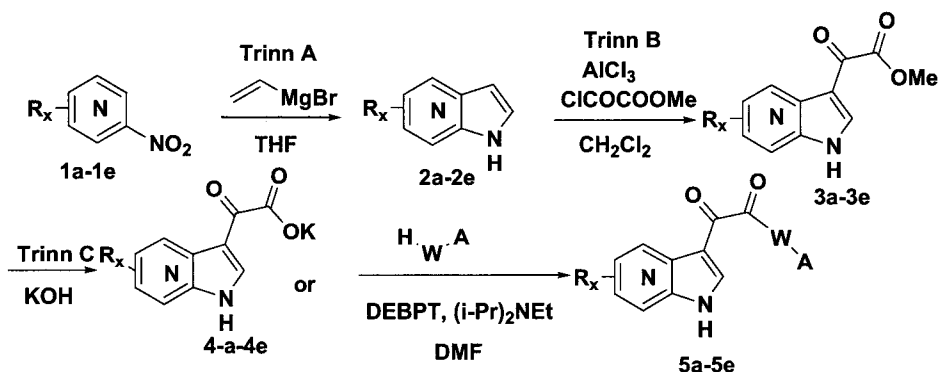
30 i henhold til Antipin, I.S.; Vigalok, A.I.; Konovalov, A.I.; *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*(7), 1577-1577; og Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; *Synlett.* **1992**, *4*, 345-346. Omdannelse av bromidet til klorderivatet (Trinn U, Skjema 5) kan gjennomføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Gilbert, E.J.; Van Vranken, D.L.; *J.*

Am. Chem. Soc. **1996**, 118(23), 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(37), 6695-6698; og O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56(3), 1344-1346. Trinn V, W og X i skjema 4 blir utført i henhold til metodene tidligere beskrevet for henholdsvis Trinn B, C og D i skjema 1a-1e. Trinnene i skjema 4 kan utføres i en forskjellig rekkefølge som vist i Skjemaer 5 og Skjema 6.

Skjema 4



Skjema 7



$R_x = R_2-R_4$ for azaindoler eller R_2-R_5 for indoler



R_6 er intet

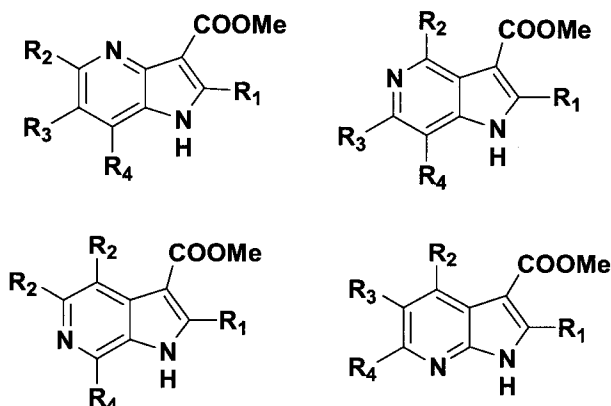
R_2 er ikke vist (av hensiktsmessige grunner) men er betraktet som hydrogen. Andre R_2 -grupper ville virke tilsvarende i disse omdannelser innenfor reaktivitetsbegrensningene for en fagmann.

R_7 er hydrogen

- Skjema 7 viser en stenografisk metode for å representere reaksjonene i Skjema
- 5 1a-1e og generisk Q. Det skal forstås at, for formålene i skjema 7 og ytterligere Skjemaer, blir 1b anvendt for å syntetisere 2b-5b, 1c tilveiebringer 2c-5c og 1d tilveiebringer 2d-5d etc. Substituentene R_x representerer azaindoler R_2-R_4 og indoler R_2-R_5 . I formler i de følgende skjemaer kan én av substituentene vises men det skal forstås at hver formel kan representere de passende generiske azaindoler eller indoler
- 10 for å holde søknaden kortfattet.

67

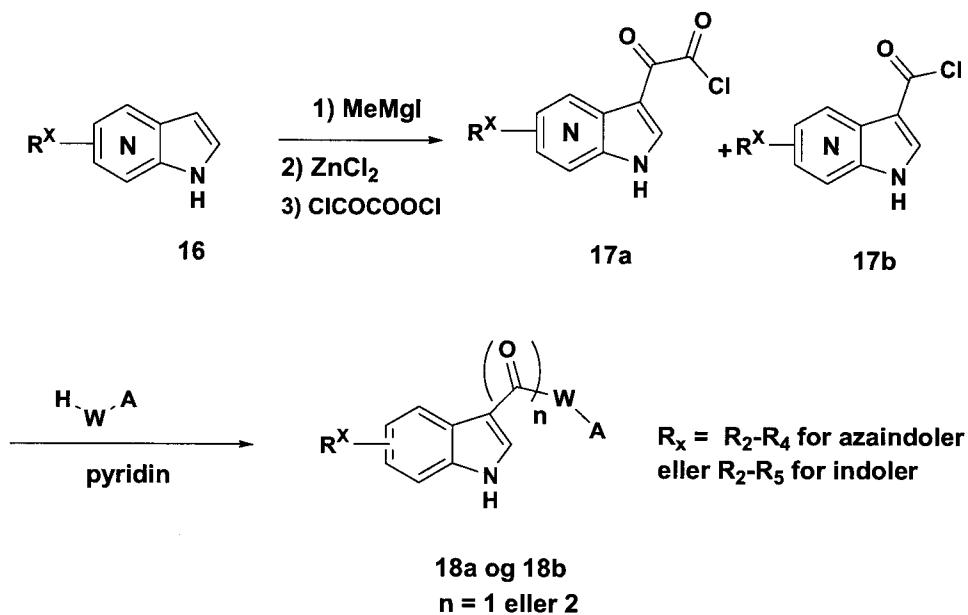
Skjema 8



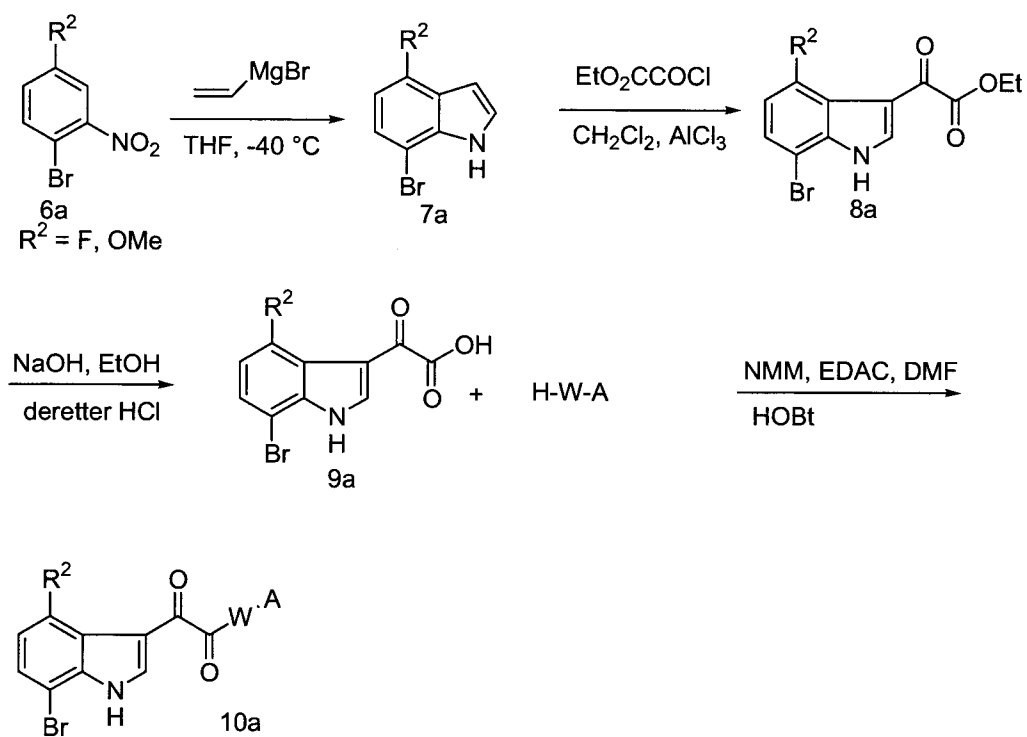
En alternativ metode for å utføre sekvensen beskrevet i trinn B-D (vist i Skjema 9) involverer behandling av en azaindol, så som 16, oppnådd ved prosedyrer beskrevet i litteraturen eller fra kommersielle kilder, med MeMgI og ZnCl_2 , fulgt av tilsetning av ClCOCOC (oksalyklorid) i enten THF eller Et_2O , hvilket gir en blanding av glyoksylklorid-azaindol, 17a og en acylklorid-azaindol, 17b. Den resulterende blandingen av glyoksylklorid-azaindol og acylklorid-azaindol blir deretter koblet med H-W-A under basiske betingelser, hvilket gir produktene fra trinn D som en blanding av forbindelser, 18a og 18b, hvor enten én eller to karbonylgrupper binder azaindol og gruppe W. Separering via kromatografiske metoder som er velkjent på området tilveiebringer ren 18a og 18b. Denne sekvensen er oppsummert i Skjema 9 nedenfor.

68

Skjema 9



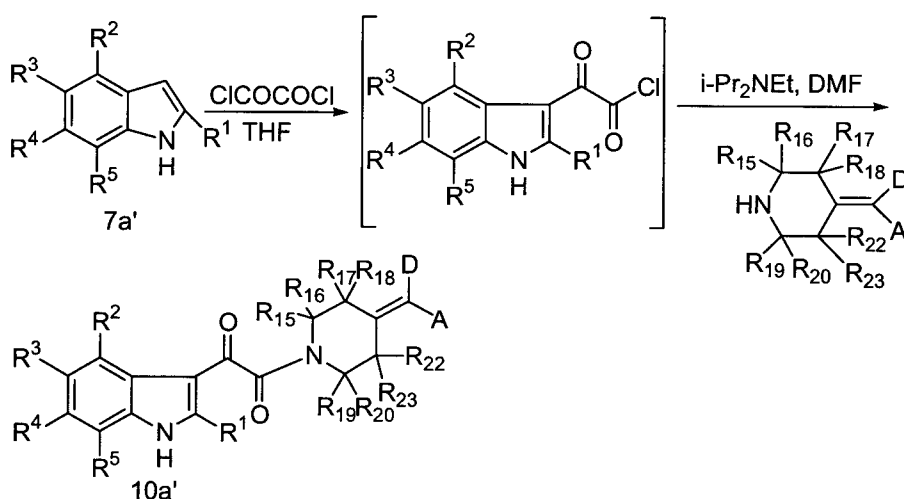
Skjema 10



Skjema 10 viser fremstilling av et indol-mellomprodukt 7a, acylering av 7a med etyloksalyklorid for å gi mellomprodukt 8a, fulgt av ester-hydrolyse for å gi mellomprodukt 9a og amid-dannelse for å gi mellomprodukt 10a.

Alternativt kan acylering av et indol-mellomprodukt, så som 7a', utføres direkte med oksalyklorid fulgt av base-mediert kobling med H-W-A for å gi et mellomprodukt med formel 10a' som vist i Skjema 5.

Skjema 5



Andre metoder for innføring av en aldehyd-gruppe for å danne mellomprodukter med formel 11 omfatter overgangsmetall-katalyserte karbonylerings-reaksjoner av egnede brom-, trifluormetansulfonat(yl)- eller stannan(yl)-indoler. Alternativt kan aldehydene innføres ved omsetning av indolyl-anioner eller indolyl Grignard-reagenser med formaldehyd og deretter oksydering med MnO₂ eller TPAP/NMO eller andre egnede oksydanter for å gi mellomprodukt 11.

Noen spesifikke eksempler på generelle metoder for fremstilling av funksjonaliserte azaindoler eller indoler eller for interomdannelse av funksjonalitet på azaindoler eller indoler som vil være anvendelige for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i de følgende avsnitt for illustrative formål. Det skal forstås at foreliggende oppfinnelse dekker substituerte 4-, 5-, 6- og 7- azaindoler og også indoler og at metodologien vist nedenfor kan være anvendbare for alle seriene ovenfor, mens andre vist nedenfor vil være spesifikk for én eller flere. En fagmann på området kan gjøre denne distinksjon når ikke spesifikt beskrevet. Mange metoder vil

være anvendbare for alle seriene, spesielt innføringer eller interomdannelser av funksjonelle grupper. For eksempel er en generell strategi for å tilveiebringe ytterligere funksjonalitet ifølge foreliggende oppfinnelse å posisjonere eller innføre et halogenid så som brom, klor eller jod, aldehyd, cyano eller en karboksygruppe på azaindolen og

5 deretter å omdanne den funksjonalitet til de ønskede forbindelser. Spesielt er omdannelse til substituert heteroaryl-, aryl- og amid-grupper på ringen av spesiell interesse.

Generelle metoder for funksjonalisering av azaindol-ringer er vist i Skjemaer 7A, 8 og 9. Som vist i Skjema 7A kan azaindol 17, oksyderes til det tilsvarende *N*-

10 oksyd-derivat 18, ved anvendelse av mCPBA (meta-klorperbenzosyre) i aceton eller DMF (ekv. 1, Harada et al, Ref. 29 og Antonini et al, Ref. 34). *N*-oksydet 18 kan omdannes til en rekke substituerte azaindol-derivater ved anvendelse av vel-

dokumenterte reagenser så som fosforoksyklorid (POCl_3) (ekv. 2, Schneller et al, Ref. 30), tetrametylammonium-fluorid (Me_4NF) (ekv. 3), Grignard-reagenser RMgX (R =

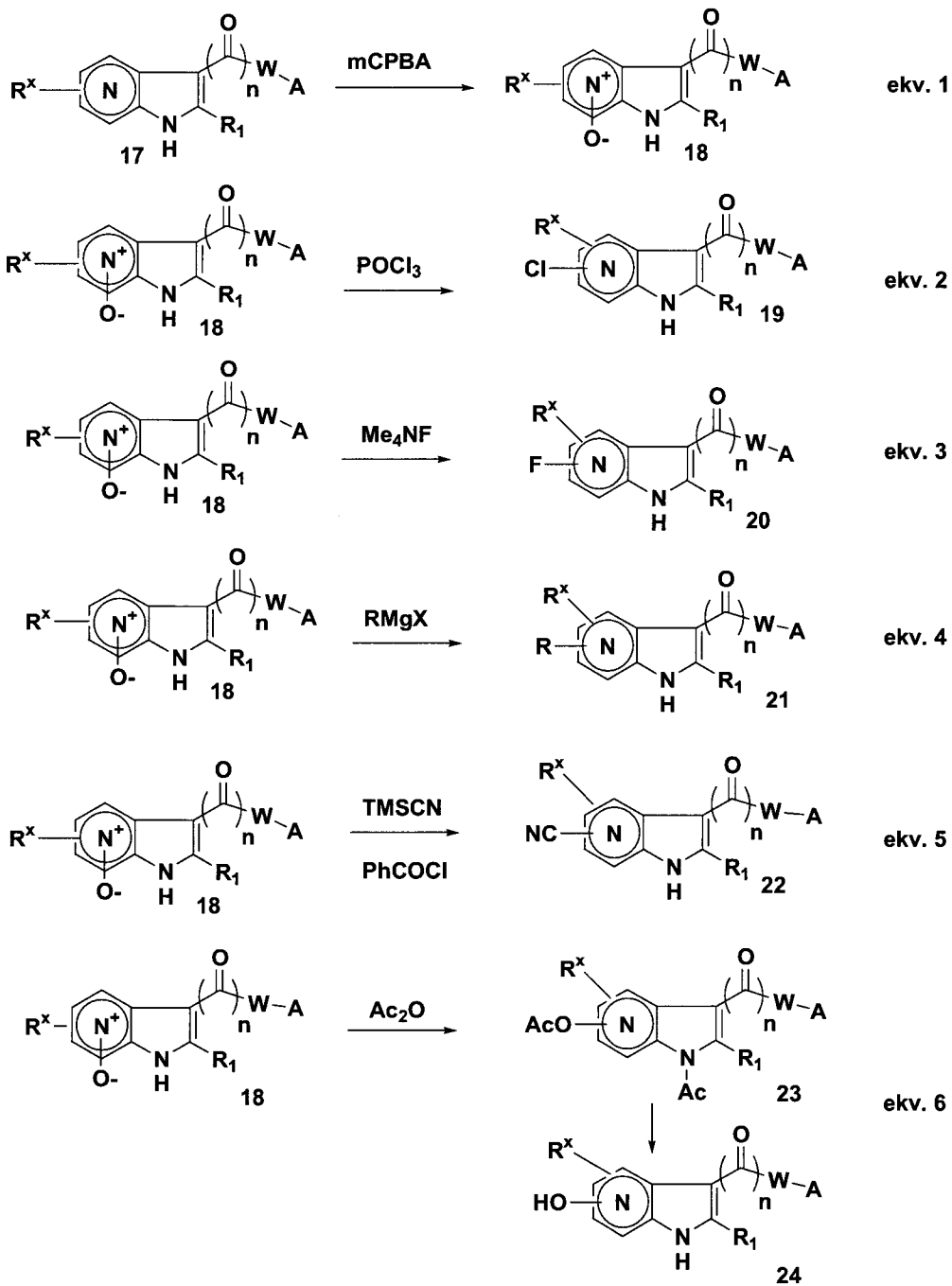
15 alkyl eller aryl, $\text{X} = \text{Cl, Br eller I}$) (ekv. 4, Shiotani et al, Ref. 31), trimetylsilylcyanid (TMSCN) (ekv. 5, Minakata et al, Ref. 32) eller Ac_2O (ekv. 6, Klemm et al, Ref. 33). Under slike betingelser kan klor (i 19), fluor (i 20), nitril (i 22), alkyl (i 21), en aromatisk (i 21) eller hydroksylgruppe (i 24) innføres i pyridin- ringen. Nitring av azaindol-*N*-oksyder resulterer i innføring av en nitrogruppe i azaindolringen, som vist i

20 Skjema 8 (ekv. 7, Antonini et al, Ref. 34). Nitrogruppen kan deretter fortrennes av en rekke nukleofile midler, så som OR , NR^1R^2 eller SR , på en veletablert kjemisk måte (ekv. 8, Regnouf De Vains et al, Ref. 35(a), Miura et al, Ref. 35(b), Profft et al, Ref. 35(c)). De resulterende *N*-oksyder 26 blir lett redusert til den tilsvarende azaindol 27 ved anvendelse av fosfortriklorid (PCl_3) (ekv. 9, Antonini et al, Ref. 34 og Nesi et al,

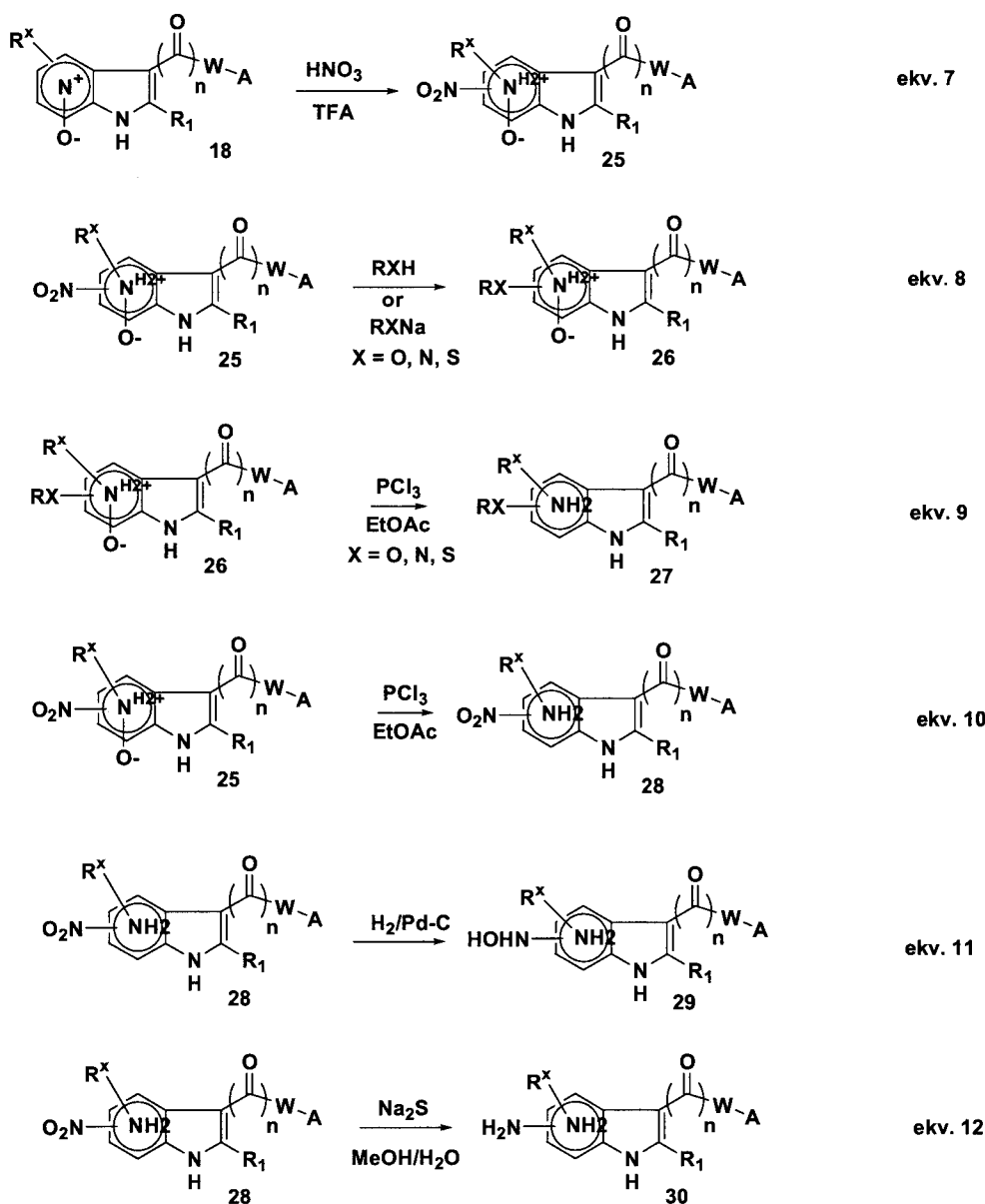
25 Ref. 36). Tilsvarende kan nitro-substituert *N*-oksyd 25 reduseres til azaindol 28 ved anvendelse av fosfortriklorid (ekv. 10). Nitrogruppen i forbindelse 28 kan reduseres til enten et hydroksylamin (NHOH) som i 29 (ekv. 11, Walser et al, Ref. 37(a) og Barker et al, Ref. 37(b)) eller en amino- (NH_2) gruppe, som i 30, (ekv. 12, Nesi et al, Ref. 36 og Ayyangar et al, Ref. 38) ved omhyggelig valg av forskjellige reduserende

30 betingelser.

Skjema 7A

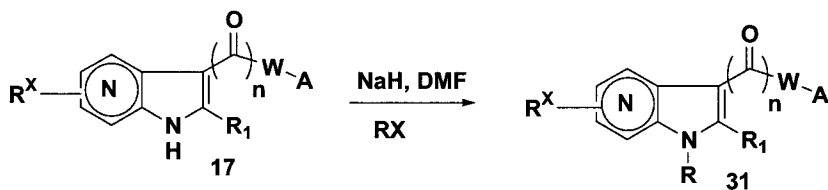


Skjema 8



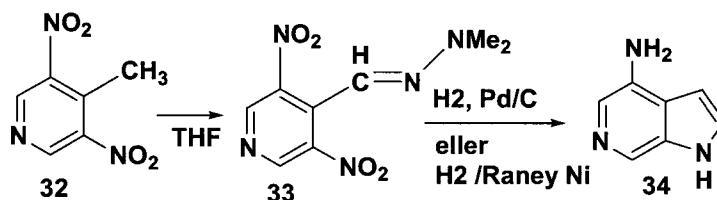
Alkylering av nitrogenatomet i stilling 1 i azaindol-derivatene kan oppnås ved
 5 anvendelse av NaH som basen, DMF som løsningsmidlet og et alkylhalogenid eller
 sulfonat som alkyleringsmidlet, i henhold til en prosedyre beskrevet i litteraturen
 (Mahadevan et al, Ref. 39) (Skjema 9).

Skjema 9



I de generelle metoder for substituering av azaindol-ringen beskrevet ovenfor, kan hver prosess anvendes gjentatte ganger og kombinasjoner av disse prosesser er tillatt for å gi azaindoler som omfatter multiple substituenten. Anvendelse av slike prosesser tilveiebringer ytterligere forbindelser med formel I.

Skjema 10A



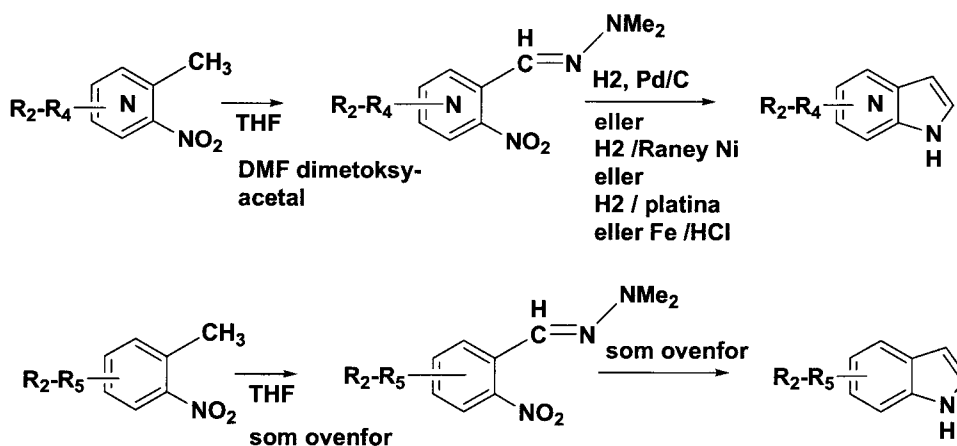
10

Syntese av 4-aminoazaindoler som er anvendelige forløpere for 4-, 5- og/eller 7-substituerte azaindoler er vist i Skjema 10A ovenfor.

Syntesen av 3,5-dinitro-4-metylpyridin 32 er beskrevet i de følgende to referanser av Achremowicz et.al.: Achremowicz, Lucjan. *Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw*. **1982**, 23, 3-128; Achremowicz, Lucjan. *Synthesis* **1975**, 10, 653-4. I de første trinn i skjema 10A tilveiebringer reaksjonen med dimetylformamid-dimetylacetal i et inert løsningsmiddel eller rent under betingelser for å danne Batcho-Leimgruber-forløpere cycliseringsforløper 33, som vist. Selv om trinnet er forventet å arbeide som vist kan pyridinet oksyderes til N-oksydet før reaksjonen ved anvendelse av en persyre så som MCPBA eller en kraftigere oksydant så som meta-trifluormetyl eller meta-nitroperoksy-benzosyrer. I det andre trinn i skjema 10A gir reduksjon av nitrogruppen ved anvendelse av for eksempel hydrogenering over Pd/C- katalysator i et løsningsmiddel så som MeOH, EtOH eller EtOAc, det cycliserte produkt 34. Alternativt kan reduksjonen utføres ved anvendelse av tinn-diklorid og HCl, hydrogenering over Raney-nikkel eller andre katalysatorer eller ved anvendelse av andre metoder for nitro-

25

reduksjon så som beskrevet andre steder i denne søknad. En generell metode for fremstilling av indoler og azaindoler ifølge foreliggende oppfinnelse anvender Leim-Gruber Batcho-reaksjonssekvens som vist i skjemaet nedenfor:

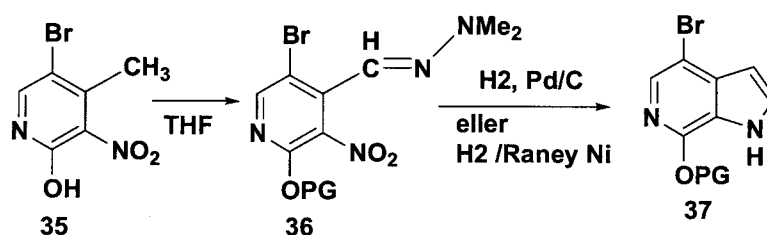


Aminoindolen 34 kan nå omdannes til forbindelser med formel I ved for eksempel diazotering av aminogruppen og deretter omdannelse av diazoniumsaltet til fluorid-, klorid- eller alkoksygruppe. Se omtalen av slike omdannelser i beskrivelsene for Skjemaer 17 og 18. Omdannelsen av aminogruppen til ønsket funksjonalitet kan deretter følges av innføring av oksoacetopiperazin-gruppen ved standard metodikk beskrevet ovenfor. 5- eller 7-substitusjon av azaindolen kan oppstå fra N-oksydannelse i stilling 6 og påfølgende omdannelse til klor ved betingelser så som POCl₃ i kloroform, eddiksyreanhydrid fulgt av POCl₃ i DMF eller alternativt TsCl i DMF. Litteratur-referanser for disse og andre betingelser er gitt i noen av de senere Skjemaer i denne søknaden. Syntese av 4-brom-7-hydroksy- eller beskyttet hydroksy-4-azaindol er beskrevet nedenfor ettersom dette er en anvendelig forløper for 4- og/eller 7-substituerte 6-aza-indoler.

Syntesen av 5-brom-2-hydroksy-4-metyl-3-nitropyridin 35, kan utføres som beskrevet i den følgende referanse: Betageri, R.; Beaulieu, P.L.; Llinas-Brunet, M; Ferland, J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. PCT Int. søkn. WO 9931066, **1999**. Mellomproduktet 36 blir fremstilt fra 35 i henhold til metoden som beskrevet for Trinn 1 i skjema 10A. PG er en eventuell hydroksy-beskyttelsesgruppe så som triallylsilyl, metyl, benzyl eller lignende. Mellomprodukt 37 blir deretter fremstilt fra 36 ved selektiv reduksjon av nitrogruppen i nærvær av bromid og påfølgende cyclisering som beskrevet i det andre trinn i skjema 10A. Fe(OH)₂ i DMF med

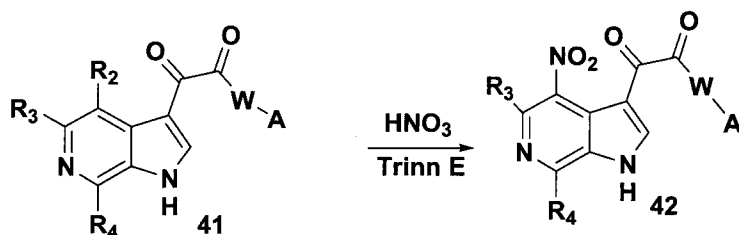
katalytisk tetrabutylammoniumbromid kan også anvendes for reduksjon av nitrogruppen. Bromidet kan deretter omdannes til alkoy ved anvendelse av betingelsene anvendt i trinn U i skjema 4. Forbindelsene blir deretter omdannet til forbindelser med formel I som ovenfor. Beskyttelsesgruppen i C-7 stilling kan fjernes med TMSI, hydrogenering eller i tilfellet av allyl standard palladium-avbeskyttelsesbetingelser for å danne den frie C-7 hydroksy-forbindelse som også kan vises som dens pyridon-tautomer. Som beskrevet tidligere kan POBr₃ eller POCl₃ anvendes for å omdanne hydroksy-mellomproduktet til henholdsvis C-7 brom- eller klor-mellomproduktet.

Skjema 11

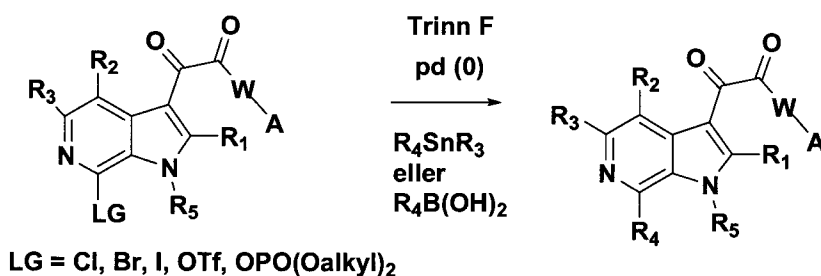


Trinn E Skjema 14 viser nitrering av en azaindol 41 (R₂ = H). En rekke betingelser for nitrering av azaindolen kan være effektive og er beskrevet i litteraturen. N₂O₅ i nitrometan fulgt av vandig natrium-bisulfitt i henhold til metoden ifølge Bakke, J. M.; Raner, E.; *Synthesis* **1997**, 3, 281-283 kan anvendes. Salpetersyre i eddiksyre kan også anvendes som beskrevet i Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43(10), 1696-1700. Svovelsyre fulgt av salpetersyre kan anvendes som i Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; *Helv Chim Acta* **1976**, 59, 1593. Coombes, R. G.; Russell, L. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1751 beskriver anvendelse av et Titanatium-basert reagenssystem for nitrering. Andre betingelser for nitrering av azaindolen kan finnes i de følgende referanser: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; *Synth. Comm.* **1993**, 23(9), 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; *J. Heterocycl Chem.* **1978**, 15, 731.

Skjema 14



5 Skjema 15

**Trinn F**

10

Som vist ovenfor i Skjema 15, Trinn F, gjennomgår substituerte azaindoler inneholdende et klorid, bromid, jodid, triflat eller fosfonat, koblingsreaksjoner med et boronat (Suzuki-type reaksjoner) eller et stannan (Stille-type kobling) for å gi substituerte indoler eller azaindoler. Denne type kobling kan som nevnt tidligere også anvendes for å funksjonalisere vinylhalogenider, triflater eller fosfonater for å innføre grupper D eller A eller forløpere. Stannaner og boronater blir fremstilt ved standard litteratur-prosedyrer eller som beskrevet i den eksperimentelle del av denne søknaden. De substiterte indoler, azaindoler eller alkener kan gjennomgå metall-mediert kobling for å gi for eksempel forbindelser med formel I hvor R₄ er aryl, heteroaryl eller en heteroalicyklisk gruppe. Indolene eller azaindol-mellomprodukter, (halogenatomer, triflater, fosfonater) kan gjennomgå Stille-type kobling med heteroarylstannaner som vist i Skjema 15 eller med de tilsvarende vinyl-reagenser som beskrevet i tidligere Skjemaer. Betingelser for denne reaksjonen er velkjent på området og de følgende er tre eksempel-referanser a) Farina, V.; Roth, G.P. Recent Advances in the Stille reaction; *Adv. Met.-Org. Chem.* **1996**, 5, 1-53. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott,

25

W.J. The Stille reaction; *Org. React.* (N. Y.) **1997**, *50*, 1-652. og c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. Andre referanser for generelle koblingsbetingelser er også i referansen av Richard C. Larock *Comprehensive Organic Transformations* 2. Ed. 1999, John Wiley and Sons New York. Alle disse referanser gir

5 en rekke betingelser disponible for fagfolk på området i tillegg til de spesifikke eksempler gitt i Skjema 15 og i de spesifikke utførelsesformer. Det er velkjent at et indol-stannan også kan kobles til en heterocyklisk gruppe eller et arylhalogenid eller triflat for å konstruere forbindelser med formel I. Suzuki-kobling (Norio Miyaura og Akio Suzuki *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457.) mellom et triflat-, brom- eller klor-azaindol-

10 mellomprodukt og et egnet boronat kan også anvendes og noen spesifikke eksempler er inneholdt i denne søknaden. Palladium-katalyserte koblinger av stannaner og boronater mellom halogen-azaindol- eller indol-mellomprodukter eller vinylhalogenider eller vinyl- triflater eller lignende vinyl-substrat er også mulig og har vært anvendt i stor utstrekning for foreliggende oppfinnelse. Foretrukne prosedyrer for kobling av et klor-

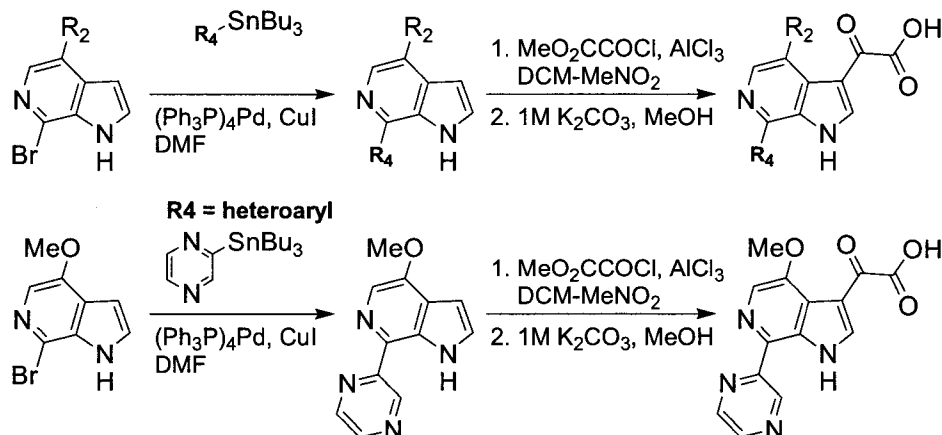
15 eller brom-azaindol eller vinylhalogenid og et stannan anvender dioksan, støkiometrisk eller et overskudd av tinn-reagenset (opptil 5 ekvivalenter), 0,1 til 1 ekv av tetrakis-trifenylfosfin-palladium(0) i dioksan oppvarmet i 5 til 15 timer ved 110 til 120°. Andre løsningsmidler så som DMF, THF, toluen eller benzen kan anvendes. En annen anvendelige prosedyre for kobling av et halogen-indol eller azaindol med egnet tributyl-

20 heteroaryl eller annet stannan anvender vanligvis et lite overskudd (1,1 ekv.), men opptil mange ekvivalenter av stannanet, 0,1 ekv. CuI, 0,1 ekvivalent av tetrakis-trifenylfosfin-palladium(O) som alle vanligvis blir oppløst i tørr DMF (omtrent 5 mmol av halogenid pr. 25 ml DMF, men denne konsentrasjonen kan reduseres for trege reaksjoner eller økes hvis oppløselighet er et problem). Reaksjonsblandingen blir

25 vanligvis oppvarmet ved en forhøyet temperatur på ca. 90°C og reaksjonen blir vanligvis kjørt i et lukket reaksjonskar eller lukket rør. Når reaksjonen er fullført får blandingen vanligvis avkjøles, filtreres gjennom metansulfonsyre SCX patroner med MeOH for å fjerne trifenylfosfin-oksyd og deretter renses ved standard krystallisering eller kromatografiske metoder. Eksempler på nytten av disse betingelser er vist i

30 Skjema Z nedenfor.

SKJEMA Z



5

Alternativt kan Stille-type kobling mellom et stannan (~1,1 ekv.) og vinyl-, heteroaryl- eller arylhalogenid forløpe bedre ved anvendelse av (0,05 til 0,1 ekv) bvPd2(dba)3 som katalysator og tri-2-furylfosfin (~0,25 ekv.) som tilsatt ligand. Reaksjonsblandingen blir vanligvis oppvarmet i THF eller dioksan ved en temperatur mellom 70 og 90°C. Foretrukne prosedyrer for Suzuki-kobling av et klor-azaindol og et boronat anvender 1:1 DMF - vann som løsningsmiddel, 2 ekvivalenter av kaliumkarbonat som base støkiometrisk eller overskudd av bor-reagens (opptil 5 ekvivalenter), 0,1 til 1 ekv av Palladium (0) tetrakis trifenylfosfin oppvarmet i 5 til 15 timer ved 110 til 120°. Mindre vann blir av og til anvendt. En annen anvendelig betingelse for kobling av en heteroaryl- eller aryl-boronsyre til en støkiometrisk mengde av vinylhalogenid eller triflat anvender DME som løsningsmiddel (~,33 mmol halogenid pr. 3 ml DME), ~4ekv. av 2M natriumkarbonat og 0,05 ekv Pd2dba3 oppvarmet i et lukket rør eller lukket kar ved 90°C i ~16 timer. Reaksjonstider varierer med substratet. En annen anvendelig metode for kobling involverer anvendelse av kobling av et aryl-, heteroaryl eller vinyl-sinkbromid eller -klorid koblet med et vinyl-, aryl- eller heteroarylhalogenid ved anvendelse av tetrakis-trifenylfosfin palladium(0) oppvarmet i THF. Detaljerte eksempel- prosedyrer for fremstilling av sinkreagensene fra halogenider via litiumbromid- utveksling og deretter transmetallering og reaksjonsbetingelser er inneholdt i den eksperimentelle del. Hvis standard betingelser mislykkes kan nye spesialiserte katalysatorer og betingelser anvendes. Drøfting av detaljer, betingelser og alternativer for å utføre de metall-medierte koblinger beskrevet ovenfor kan også finnes i boken "Organometallics in Organic Synthesis; A Manual;

25

2002, 2. Ed. M. Schlosser ed., John Wiley and Sons, West Sussex, England, ISBN 0 471 98416 7.

Noen referanser (og referansene deri) som beskriver katalysatorer som er anvendelige for kobling av aryl og heteroarylklorider er:

5

Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*(17), 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*(3), 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*(17), 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.; Chieffi, A.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Ahman, J. PCT Int. søkn. WO 0002887 **2000**; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*(23), 3415; Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*(41), 9550-9561; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*(16), 2413-2416; Bracher, F.; Hildebrand, D.; *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *12*, 1315-1319; og Bracher, F.; Hildebrand, D.; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *8*, 837-839.

15

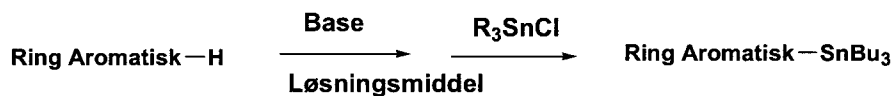
Alternativt kan boronat eller stannan dannes på azaindolen ved metoder kjent på området og koblingen utføres på revers måte med aryl- eller heteroaryl-baserte halogenatomer eller triflater.

20

Kjente boronat- eller stannan-agenser kan enten anskaffes fra kommersielle kilder eller fremstilles ved å følge beskrevne dokumenter. Ytterligere eksempler på fremstilling av tinn-reagenser eller boronat-reagenser er inneholdt i den eksperimentelle del og referanser 93-95 og 106.

Nye stannan-agenser kan fremstilles ved én av de følgende ruter.

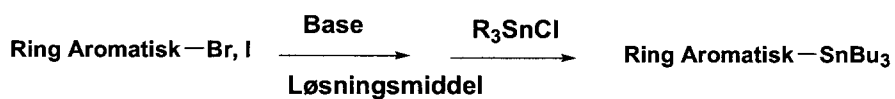
25

Skjema Tinn-01

Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Løsningsmiddel = THF, ether, DME

R = Me, Bu

5 **Skjema Tinn-02**

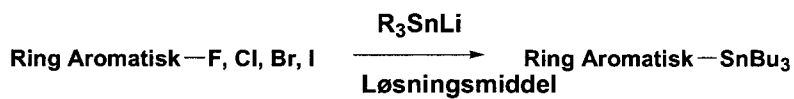
Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Løsningsmiddel = THF, eter, DME

R = Me, Bu

Skjema Tinn-03

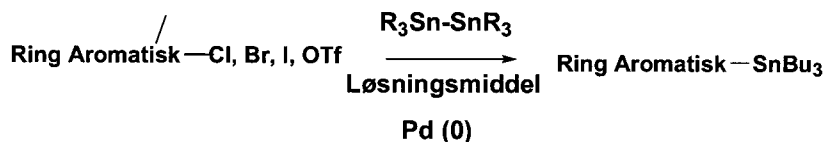
10



Løsningsmiddel = THF, eter, DME

R = Me, Bu

Skjema Tinn-04



Løsningsmiddel = Dioksan, toluene

R = Me, Bu

5 Skjema Tinn-05



E = Elektrofil = R'-halogenid, R'COCl, R'OCOCl, R'R''NCOCl, RSO₂Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR''

Løsningsmiddel = CH₂Cl₂, THF, Eter, DMF

R = Me, Bu

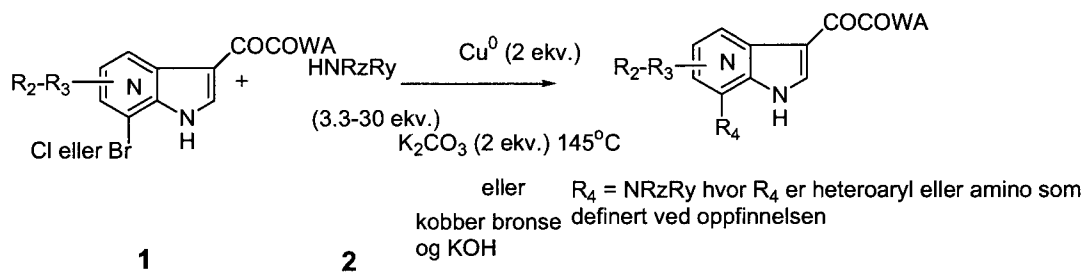
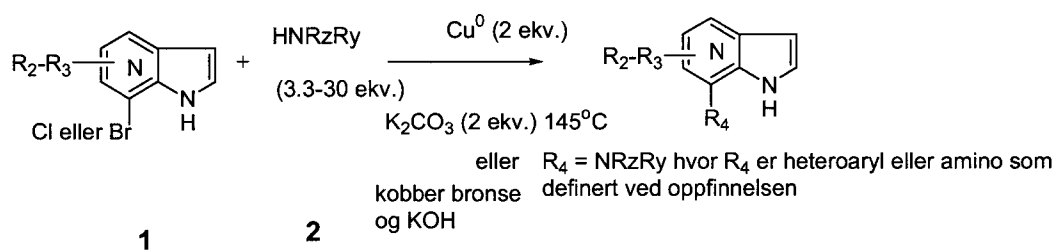
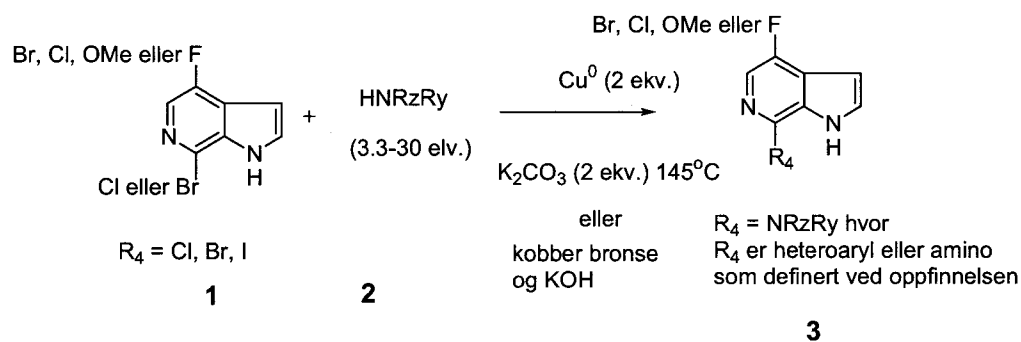
Base = NaH, BuLi, LDA, K₂CO₃, Et₃N, DBU, DMAP, NaHMDS

Boronat-reagenser blir fremstilt som beskrevet i referanse 71. Omsetning av litium eller Grignard-reagenser med trialkyl-borater genererer boronater. Alternativt kan palladium-katalyserte koblinger av alkoksy-dibor- eller alkyl-dibor-reagenser med aryl eller heteroarylhalogenider gi bor-reagenser for anvendelse i Suzuki-type koblinger. Noen eksempelbetingelser for kobling av et halogenid med (MeO)BB(OMe)₂ anvender PdCl₂ (dppf), KOAc, DMSO, ved 80°C inntil reaksjonen er fullstendig når fulgt ved TLC- eller HPLC-analyse.

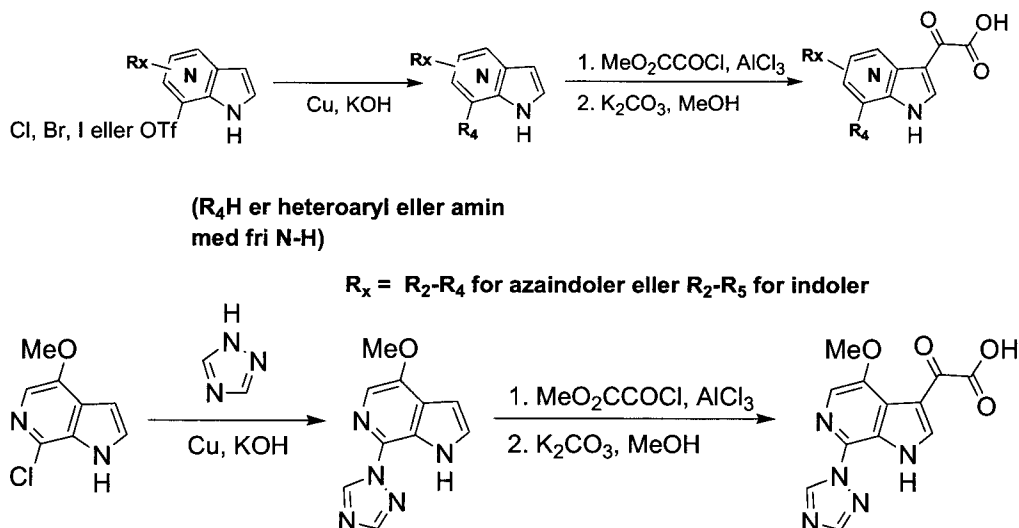
Beslektede eksempler er gitt i den følgende eksperimentelle del.

Metoder for direkte innføring av aryl- eller heteroaryl-organometalliske reagenser til alfa-klor-nitrogen-inneholdende heterocykliske grupper eller N-oksyder av nitrogen-inneholdende heterocykliske grupper er kjente og anvendbare for azaindolene. Noen eksempler er Shiotani et. Al. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34(3), 901-907; Fourmigue et.al. *J.Org. Chem.* **1991**, 56(16), 4858-4864.

SKJEMA 12



SKJEMA 13



- 5 Som vist i Skjemaer 12 og 13 ble en blanding av halogen-indol- eller halogen-azaindol-mellomprodukt, 1-2 ekvivalenter av kobberpulver, med 1 ekvivalent foretrukket for 4-F,6-azaindol-seriene og 2 ekvivalenter for 4-metoksy,6-azaindol-seriene; 1-2 ekvivalenter av kaliumkarbonat, med 1 ekvivalent foretrukket for 4-F,6-azaindol-seriene og 2 ekvivalenter for 4-metoksy,6-azaindol-seriene; og 2-30
- 10 ekvivalenter av det tilsvarende heterocykliske reagens, med 10 ekvivalenter foretrukket; oppvarmet ved 135-160°C i 4 til 9 timer, med 5 timer ved 160°C foretrukket for 4-F,6-azaindol-seriene og 7 timer ved 135°C foretrukket for 4-metoksy,6-azaindol-seriene. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom filterpapir. Filtratet ble fortynnet med metanol og renses enten ved preparativ HPLC eller silikagel.
- 15 I mange tilfeller er ingen kromatografi nødvendig, produktet kan oppnås ved krystallisering med metanol.

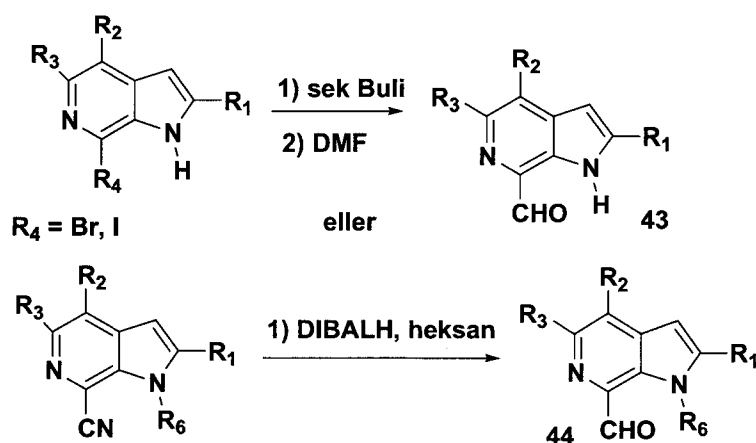
Alternativt kan innføring av aminer eller N-bundede heteroarylgrupper utføres ved oppvarmning av 1 til 40 ekvivalenter av det passende amin og en ekvivalent av det passende azaindol-klorid, -bromid eller -jodid med kobber bronse (fra 0,1 til 10

20 ekvivalenter (fortrinnsvis ca. 2 ekvivalenter) og fra 1 til 10 ekvivalenter av finpulverisert kaliumhydroksyd (fortrinnsvis ca. 2 ekvivalenter). Temperaturer på 120° til 200° kan anvendes med 140-160° generelt foretrukket. For flyktige utgangsmaterialer kan en lukket reaktor anvendes. Reaksjonen er mest vanlig anvendt når halogenet som foretrekkes er i 7-stilling av et 6-aza- eller 4-azaindol, men metoden

25 kan virke for 5-azaseriene eller når halogenet er i en annen stilling (4-7 stilling mulig).

Som vist ovenfor kan reaksjonen anvendes for azaindoler usubstituert i stilling 3 eller mellomprodukter som inneholder dikarbonyl eller det intakte dikarbonyl-piperidin-alken.

5 Skjema 16



Fremstilling av et nøkkel-aldehyd-mellomprodukt 43, ved anvendelse av en prosedyre tilpasset fra metoden ifølge Gilmore et. Al. *Synlett* **1992**, 79-80 er vist i

10 Skjema 16 ovenfor. Aldehyd-substituenten er vist bare i R₄-stilling for klarhets skyld og skal ikke betraktes som en begrensning av metodologien. Bromid- eller jodid-mellomproduktet blir omdannet til et aldehyd-mellomprodukt 43, ved metall-halogen-utveksling og påfølgende omsetning med dimetylformamid i et passende aprotisk løsningsmiddel. Typiske baser anvendt omfatter, men er ikke begrenset til, alkyl-litium-

15 baser så som n-butyllitium, sek-butyllitium eller tert-butyllitium eller et metall så som litium-metall. Et foretrukket aprotisk løsningsmiddel er THF. Typisk blir transmetallering initiert ved -78°C. Reaksjonen kan oppvarmes for å tillate at transmetallering blir fullført avhengig av reaktiviteten til bromid-mellomproduktet. Reaksjonsblandingen blir deretter igjen avkjølt til -78 °C og får reagere med

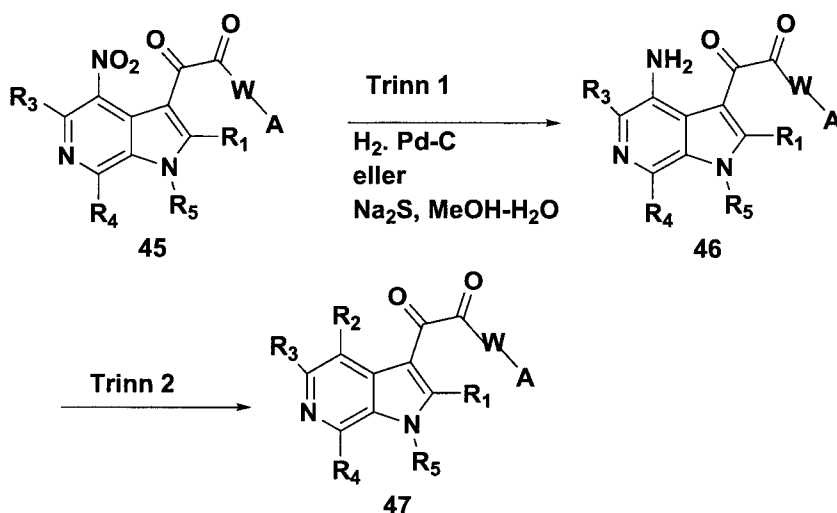
20 dimetylformamid.(å la reaksjonsblandingen bli oppvarmet kan være nødvendig for å oppnå fullstendig reaksjon) for å gi et aldehyd som blir opparbeidet til forbindelser med formel I. Andre metoder for innføring av en aldehydgruppe for å danne mellomprodukter med formel 43 omfatter overgangsmetall-katalyserte karbonyleringsreaksjoner av egnede brom-, trifluormetansulfonyl- eller stannyl-

azaindoler. Alternativt kan aldehydene innføres ved omsetning av indolyl-anioner eller indolyl Grignard-reagenser med formaldehyd og deretter oksydering med MnO_2 eller TPAP/NMO eller andre egnede oksydanter for å gi mellomprodukt 43.

Metodologien beskrevet i T. Fukuda et.al. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9151 og M.

- 5 Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, 34(5), 1031 gir metoder for fremstilling av indoler med substituenten i 7-stilling. Fukuda- referansene gir metoder for funksjonalisering av C-7 stilling av indoler enten ved å beskytte indolnitrogenet med en 2,2-dietyl-propanoylgruppe og deretter deprotonere 7-stillingen med sek/Buli i TMEDA, hvilket gir et anion. Dette anion kan behandles med DMF, formaldehyd eller karbondioksyd, 10 hvilket gir henholdsvis aldehyd, benzylalkohol eller karboksylsyre og beskyttelsesgruppen fjernes med vandig t-butoksyd. Lignende omdannelser kan oppnås ved omdannelse av indoler til indolin, litiering ved C-7 og deretter reoksydering til indolen så som beskrevet i Iwao-referansen ovenfor. Oksydasjons- nivå av hvilket som helst av disse produkter kan reguleres ved metoder velkjent på området ettersom 15 interomdannelse av alkohol-, aldehyd- og syregrupper er velkjent. Det er også velkjent at en cyanogruppe lett kan omdannes til et aldehyd. Et reduksjonsmiddel så som DIBALH i heksan så som anvendt i Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; *Liebigs Ann/Recl.* **1997**, 1, 175-177 eller alternativt katekolalan i THF så som anvendt i Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M.; *Synlett.* **1996**, 2, 165-166 vil lett oppnå denne 20 omdannelsen for å gi mellomprodukter så som 44 (Skjema 16). Metoder for syntetisering av nitrilene er vist senere i denne søknaden. Det er også velkjent at en beskyttet alkohol-, aldehyd- eller syregruppe kan være til stede i utgangs-azaindolen og føres gjennom syntesetrinnet til en forbindelse med formel I i en beskyttet form inntil den kan omdannes til den ønskede substituent ved R_1 til R_4 . For eksempel kan en 25 benzylalkohol beskyttes som en benzyleter eller silyleter eller annen alkohol- beskyttelsesgruppe; et aldehyd kan bæres som et acetal og en syre kan beskyttes som en ester eller orto-ester inntil avbeskyttelse er ønsket og utføres ved litteraturmetoder.

Skjema 17



Trinn G Trinn 1 i skjema 17 viser reduksjon av en nitrogruppe i 45 til
 5 aminogruppen i 46. Selv om vist i stilling 4 av azaindolen, er kjemien anvendbar for
 andre nitro-isomerer. Metoden beskrevet i Ciurla, H.; Puzsko, A.; *Khim Geterotsikl
 Soedin* **1996**, *10*, 1366-1371 anvender hydrazin Raney-Nikkel for reduksjon av
 nitrogruppen til aminet. Robinson, R. P.; Donahue O, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D.;
J. Heterocycl. Chem. **1996**, *33*(2), 287-293 beskriver anvendelse av hydrogenering og
 10 Raney-nikkel for reduksjon av nitrogruppen til aminet. Lignende betingelser er
 beskrevet av Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*(1),
 73-75 for samme omdannelse. De følgende to referanser beskriver noen trimetylsilyl-
 svovel- eller klorid-baserte reagenser som kan anvendes for reduksjon av en nitrogruppe
 til et amin. Hwu, J.R.; Wong, F.F.; Shiao, M.J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(19), 5254-
 15 5255; Shiao, M.J.; Lai, L.L.; Ku, W.S.; Lin, P.Y.; Hwu, J.R.; *J. Org. Chem.* **1993**,
58(17), 4742-4744.

Trinn 2 i skjema 17 beskriver generelle metoder for omdannelse av
 aminogrupper på azaindoler eller indoler til annen funksjonalitet. Skjema 18 viser også
 omdannelser av et amino-azaindol til forskjellige mellomprodukter og forbindelser med
 20 formel I.

Aminogruppen i hvilken som helst stilling av azaindolen, så som 46 (Skjema
 17), kan omdannes til en hydroksygruppe ved anvendelse av natriumnitritt, svovelsyre
 og vann ved metoden ifølge Klemm, L. H.; Zell, R.; *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 773.
 Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2357

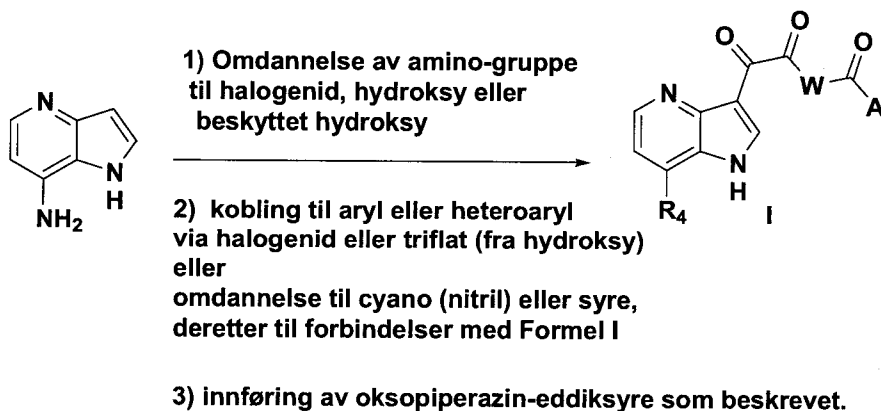
beskriver hvorledes hydroksygruppen kan alkyleres under standard eller Mitsunobu-betingelser for å danne etere. Aminogruppen kan omdannes direkte til en metoksygruppe ved diazotering (natriumnitritt og syre) og oppfangning med metanol.

Aminogruppen i en azaindol, så som 46, kan omdannes til fluor ved metoden
 5 ifølge Sanchez ved anvendelse av HPF_6 , NaNO_2 og vann ved metoden beskrevet i Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30(4), 855-859. Andre metoder anvendelige for omdannelse av aminogruppen til fluor er beskrevet i Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(18), 2937-2940 og Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 215.

10 Aminogruppen i azaindolen 46 kan også omdannes til et klorid ved diazotering og klorid-fortrengning som beskrevet i Ciurla, H.; Puszko, A.; *Khim Geterotsikl Soedin* **1996**, 10, 1366-1371 eller metodene i Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34(2), 557-559 eller metodene i Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura,
 15 H.; *J. Med. Chem.* **1984**, 27(3), 292; eller som i Lee, T.C.; Salemnick, G.; *J. Org. Chem.* **1975**, 24, 3608.

Aminogruppen i azaindolen 46 kan også omdannes til et bromid ved diazotering og fortrenning med bromid som beskrevet i Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34(2), 557-559; Talik, T.;
 20 Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; *Synthesis* **1974**, 293; og Abramovitch, R.A.; Saha, M.; *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 1765.

Skjema 18



Trinn 2 og 3 kan reverseres som det passer

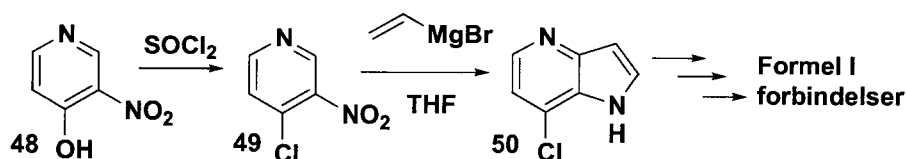
- 5 Fremstilling av 4-amino-4-azaindol og 7-metyl-4-azaindol er beskrevet av Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29(2), 359-67.
- Aminogruppen i 4-amino-4-azaindol kan omdannes til halogenatomer, hydroksy, beskyttet hydroksy, triflat, som beskrevet ovenfor i Skjemaer 17-18 for 4-amino-forbindelsene eller ved andre metoder kjent på området. Beskyttelse av indol-
- 10 nitrogenet i 7-metyl-4-azaindol ved acetylering eller annen strategi fulgt av oksydasjon av 7-metylgruppen med kalium-permanganat eller kromsyre gir 7-syre /4-N-oksyd. Reduksjon av N-oksydet, som beskrevet nedenfor, gir et mellomprodukt fra hvilket forskjellige substituenten kan innføres i stilling R₄. Alternativt kan stam- 4-azaindol som ble fremstilt som beskrevet i Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.*
- 15 **1992**, 29(2), 359-67 derivatiseres med nitrogen for å gi 1-(2,2-dietylbutanoyl)azaindol som deretter kan litieres ved anvendelse av TMEDA /sek BuLi som beskrevet i T. Fukuda et. Al. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9151-9162; fulgt av omdannelse av litio-arter til 7-karboksylsyre eller 7-halogen som beskrevet. Hydrolyse av N-amidet ved anvendelse av vandig tert-butoksyd i THF regenererer den frie NH-indol som nå kan omdannes til
- 20 forbindelser med formel I. Kjemien anvendt for å funksjonalisere stilling 7 kan også anvendes for 5- og 6-indol-seriene.

Skjema 19 viser fremstilling av en 7-klor-4-azaindol 50, som kan omdannes til forbindelser med formel I ved kjemien tidligere beskrevet, spesielt palladium-katalysert tinn- og bor-basert koblingsmetodeologi beskrevet ovenfor. Klor-nitro-indol 49 er

kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles fra 48 i henhold til metoden ifølge Delarge, J.; Lapiere, C. L. *Pharm. Acta Helv.* **1975**, 50(6), 188-91.

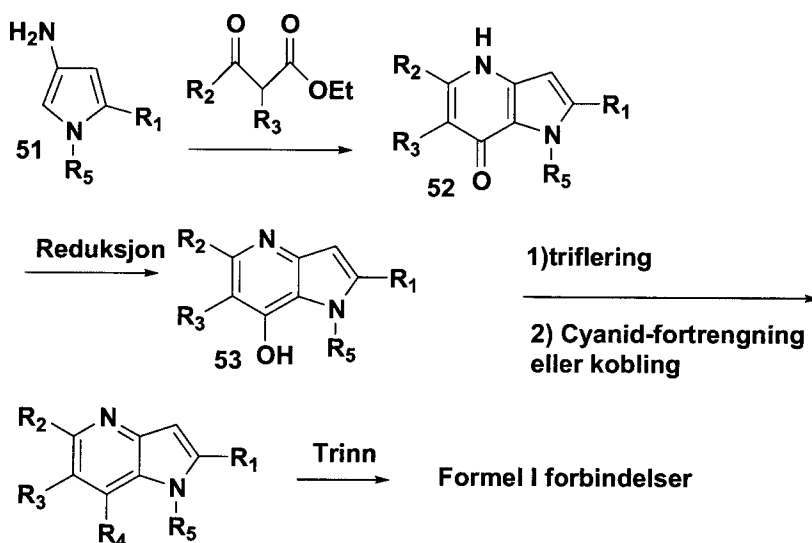
Skjema 19

5



Skjema 20 nedenfor viser en annen synteserute til substituerte 4-azaindoler. 3-aminopyrrol 51 ble omsatt for å gi pyrrolopyridinonet 52, som deretter ble redusert, hvilket ga hydroksy-azaindol 53. Pyrrolo[2,3-b]pyridiner beskrevet ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Britten, A.Z.; Griffiths, G.W.G. *Chem. Ind. (London)* **1973**, 6, 278. Hydroksy-azaindol 53 kan deretter omdannes til triflatet og deretter videre omsettes for å gi forbindelser med formel I.

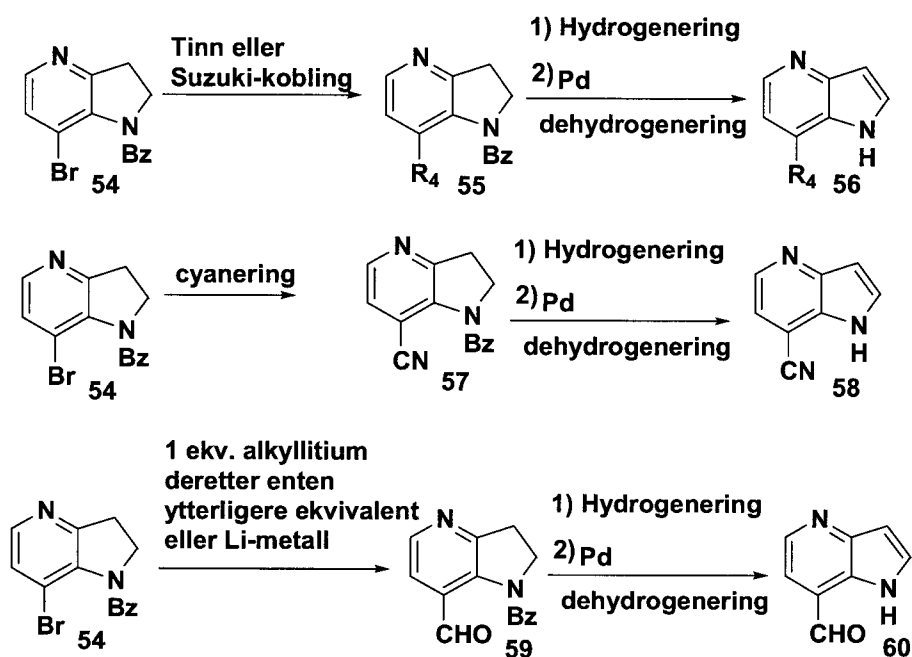
15 Skjema 20



De følgende referanser beskriver syntese av 7-halogen- eller 7-karboksytsyre- eller 7-amido-derivater av 5-azaindolin som kan anvendes for å konstruere forbindelser med formel I. Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L.N. *Khim. Geterotsikl.*

Soedin. **1983**, *1*, 58-62; Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin*. **1982**, *3*, 356-60; Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin*. **1981**, *12*, 1648-53; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Spey, S.E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*(26), 9430-9443; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(48), 8919-8922. Metodene beskrevet i Spivey et al. (forutgående to referanser) for fremstilling av 1-metyl-7-brom-4-azaindolin kan anvendes for å fremstille 1-benzyl-7-brom-4-azaindolin 54 vist nedenfor i Skjema 21. Dette kan anvendes i Stille- eller Suzuki- koblinger for å gi 55, som blir avbeskyttet og dehydrogenert for å gi 56. Andre anvendelige azaindol-mellomprodukter, så som cyano-derivater 57 og 58 og aldehyd-derivatene 59 og 60, kan deretter ytterligere opparbeides til forbindelser med formel I.

Skjema 21



15

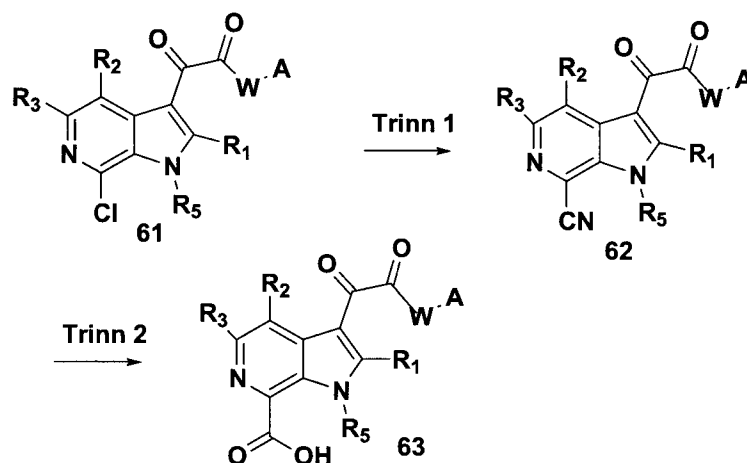
Alternativt kan de 7-funksjonaliserte 5-azaindol-derivater oppnås ved funksjonalisering ved anvendelse av metodene ifølge T. Fukuda et.al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9151 og M. Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, *34*(5), 1031 beskrevet ovenfor for 4- eller 6-azaindoler. 4- eller 6-stillinger av 5 azaindoler kan funksjonaliseres ved anvendelse av azaindol-N-oksyd.

20

Omdannelsen av indoler til indoliner er velkjent på området og kan utføres som vist eller ved metodene beskrevet i Somei, M; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35(8), 3146-54; M. Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, 34(5), 1031; og Akagi, M.; Ozaki, K. *Heterocycles* **1987**, 26(1), 61-4.

5

Skjema 22



- 10 Fremstilling av azaindol-oksoacetyl eller okso-piperidiner med karboksylsyrer kan utføres fra nitril-, aldehyd- eller anion-forløpere ved henholdsvis hydrolyse, oksydasjon eller oppfangning med CO₂. Som vist i skjema 22, Trinn 1 eller skjemaet nedenfor er trinn 12 én metode for å danne nitril-mellomproduktet 62, ved cyanidfortrengning av et halogenid i azaindol-ringen. Cyanid-reagenset anvendt kan være
- 15 natriumcyanid eller mer foretrukket kobber- eller sink-cyanid. Reaksjonene kan utføres i en rekke løsningsmidler som er velkjent på området. For eksempel blir DMF anvendt i tilfellet av kobbercyanid. Ytterligere prosedyrer anvendelige for å utføre trinn 1 i skjema 24 er Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32(5), 1517-1519 som beskriver metoder for kobbercyanid;
- 20 Yutilov, Y.M.; Svertilova, I.A.; *Khim Geterotsikl Soedin* **1994**, 8, 1071-1075 som anvender kaliumcyanid; og Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; *Aust. J. Chem.* **1991**, 44 (2), 277-285 som anvender kobbercyanid i nærvær av MeOS(O)₂F. Kloridet eller mer foretrukket et bromid på azaindolen kan fortrenkes av natriumcyanid i dioksan ved metoden beskrevet i *Synlett.* **1998**, 3, 243-244. Alternativt kan nikkeldibromid, sink og
- 25 trifenyfosfin anvendes for å aktivere aromatiske og heteroarylklorider til fortrenkning

via kaliumcyanid i THF eller annet egnet løsningsmiddel ved metodene beskrevet i Eur. Pat. søkn., 831083, **1998**.

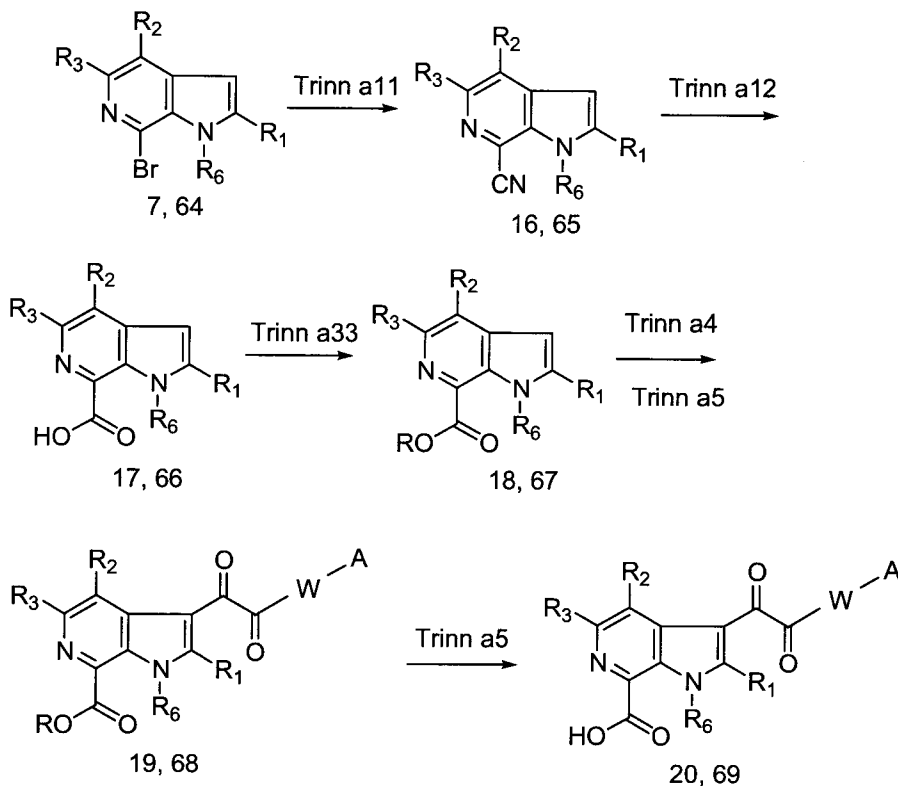
Omdannelsen av cyano-mellomprodukt 62 til karboksylsyre-mellomprodukt 63, er vist i trinn 2, Skjema 22 eller i trinn a12, Skjema 23. Mange metoder for omdannelse av nitriler til syrer er velkjent på området og kan anvendes. Egnede betingelser for trinn 2 i skjema 22 eller omdannelse av mellomprodukt 65 til mellomprodukt 66 nedenfor anvender kaliumhydroksyd, vann og en vandig alkohol så som etanol. Typisk må reaksjonsblandingen oppvarmes ved tilbakeløpsbehandlings-temperatur i én til 100 timer. Andre prosedyrer for hydrolyse omfatter de beskrevet i:

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34(2), 493-499;
Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; *Tetrahedron* **1994**, 50(8), 2551-2560;
Rivallé, C.; Bisagni, E.; *Heterocycles* **1994**, 38(2), 391-397; Macor, J.E.; Post, R.;
Ryan, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29(6), 1465-1467.

Syremellomproduktet 66 (Skjema 23) kan deretter forestres ved anvendelse av betingelser velkjent på området. For eksempel vil omsetning av syren med diazometan i et inert løsningsmiddel så som eter, dioksan eller THF gi metylesteren.

Mellomprodukt 67 kan deretter omdannes til mellomprodukt 68 i henhold til metoden beskrevet i Skjema 2. Mellomprodukt 68 kan deretter hydrolyseres for å gi mellomprodukt 69.

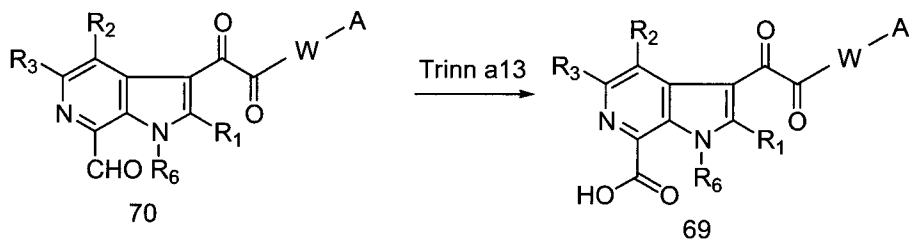
Skjema 23



Som vist i Skjema 24, trinn a13 blir en annen fremstilling av

- 5 indoloksoacetylalkenylpiperidin-7-karboksylysyrer 69, utført ved oksydasjon av det tilsvarende 7-karboksaldehyd 70. En rekke oksydanter er egnet for omdannelse av aldehyd til syre og mange av disse er beskrevet i standard organisk kjemi-tekster så som: Larock, Richard C., Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations 2. ed. New York: Wiley-VCH, 1999. Én foretrukket metode er
- 10 anvendelse av sølvnitrat eller sølvoksyd i et løsningsmiddel så som vandig eller vannfri metanol ved en temperatur på $\sim 25^\circ\text{C}$ eller så høy som tilbakeløp. Reaksjonen blir typisk utført i én til 48 timer og blir typisk overvåket ved TLC eller LC/MS inntil fullstendig omdannelse av produkt til utgangsmateriale har skjedd. Alternativt kan KmnO_4 eller $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ anvendes.

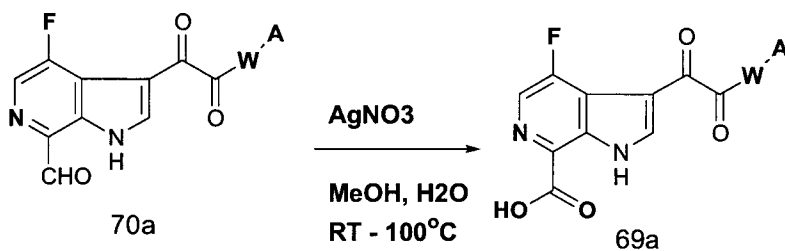
Skjema 24



Skjema 25 gir et spesifikt eksempel på oksydering av et aldehyd-mellomprodukt 70a, for å gi karboksylsyre-mellomproduktet 69a.

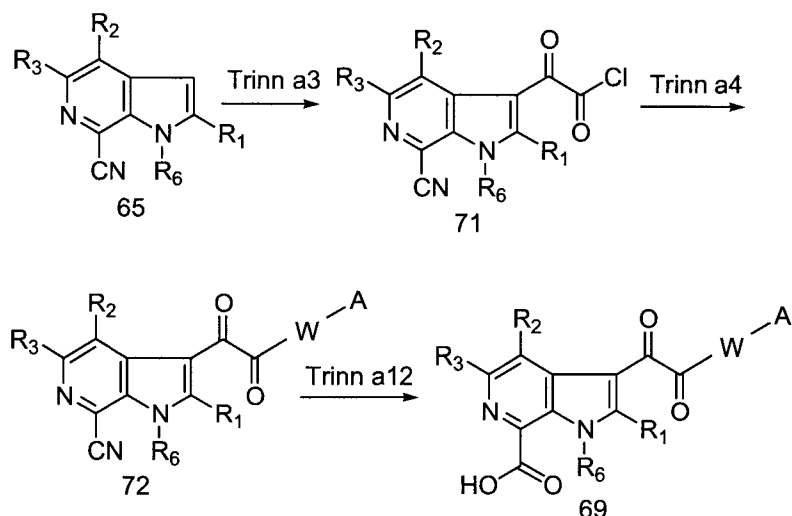
5

Skjema 25

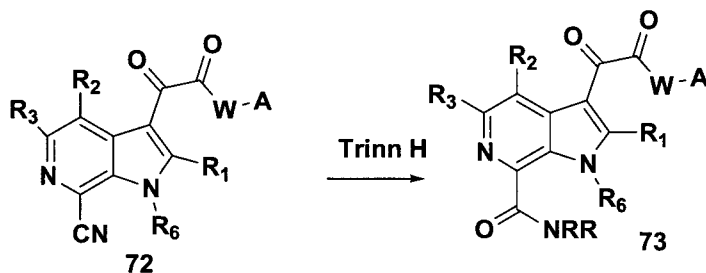


Alternativt kan mellomprodukt 69 fremstilles ved nitril-metoden for syntese utført i en alternativ rekkefølge som vist i Skjema 26. Nitril-hydrolysetrinnet kan
 10 forsinkes og nitrilet føres gjennom syntesen for å gi et nitril som kan hydrolyseres for å
 gi den frie syren 69, som ovenfor.

Skjema 26



Skjema 27



5

Trinn H Den direkte omdannelse av nitriler, så som 72, til amider, så som 73, vist i Skjema 27, Trinn H, kan utføres ved anvendelse av betingelsene beskrevet i Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33(4), 1051-1056 (beskriver anvendelse av vandig svovelsyre); Memoli, K.A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59(8), 2004-2009; og El Hadri, A.; Leclerc, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30(3), 631-635.

15

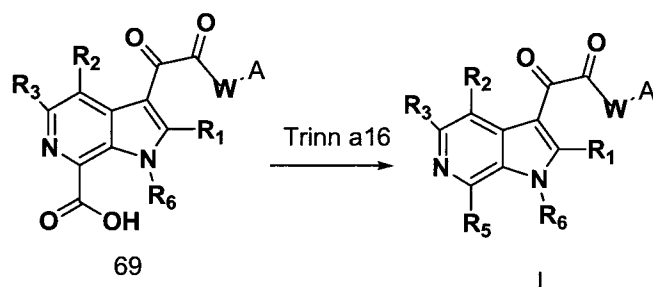
Trinn I For NH₂

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34(2), 493-499;
 Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; *Tetrahedron* **1994**, 50(8), 2551-2560;
 Rivalle, C.; Bisagni, E.; *Heterocycles* **1994**, 38(2), 391-397;

Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29(6), 1465-1467.

Trinn J

5 Skjema 28

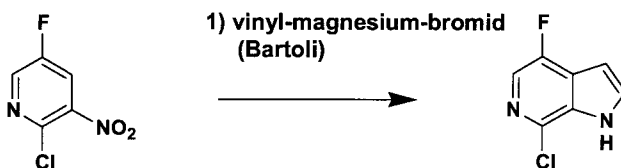


Det følgende skjema (28A) viser et eksempel på fremstilling av 4-fluor-7-substituerte azaindoler fra kjente utgangsmaterialer. Referanser for Bartoli indol-syntese er nevnt tidligere. Betingelser for omdannelser til nitriler, syrer, aldehyder, heterocykliske grupper og amider er også beskrevet i denne søknaden.

10

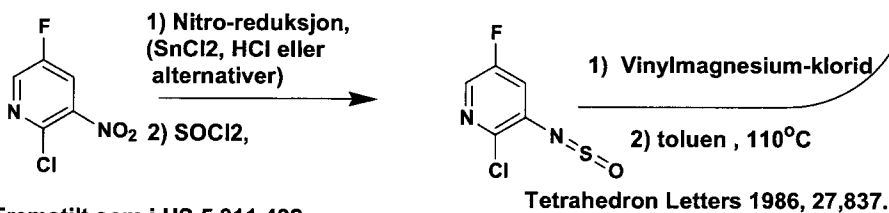
Skjema 28A

Enten:

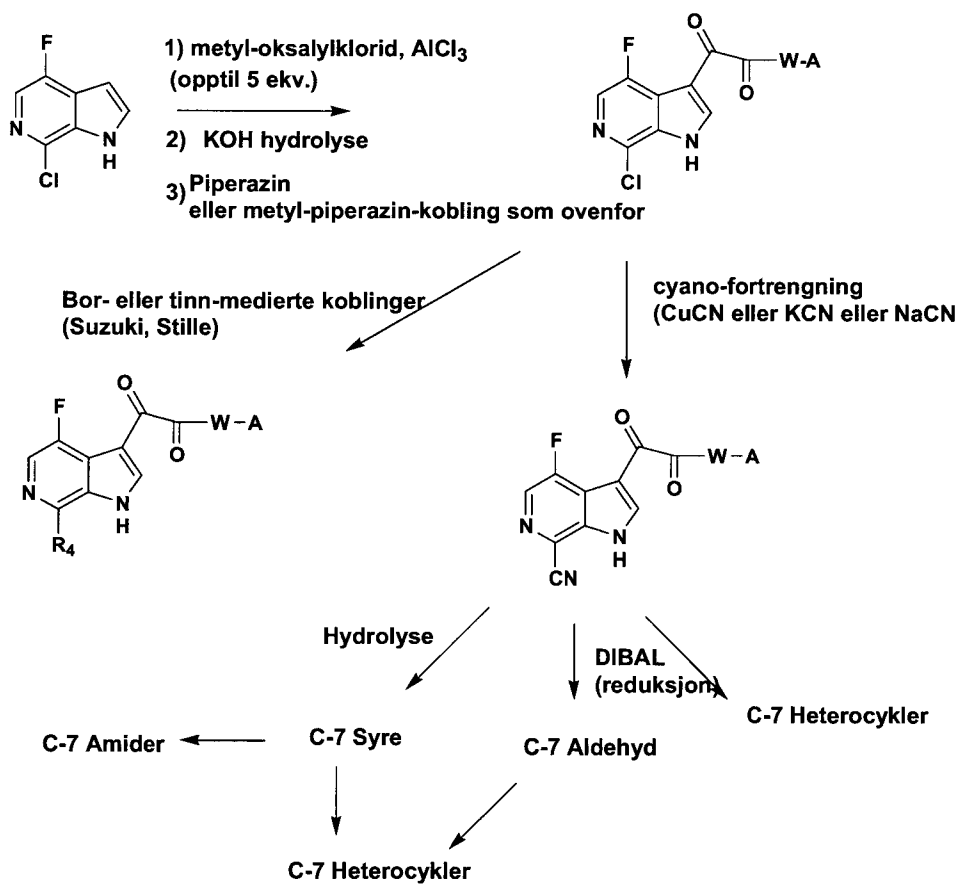


Fremstilt som i US 5,811,432

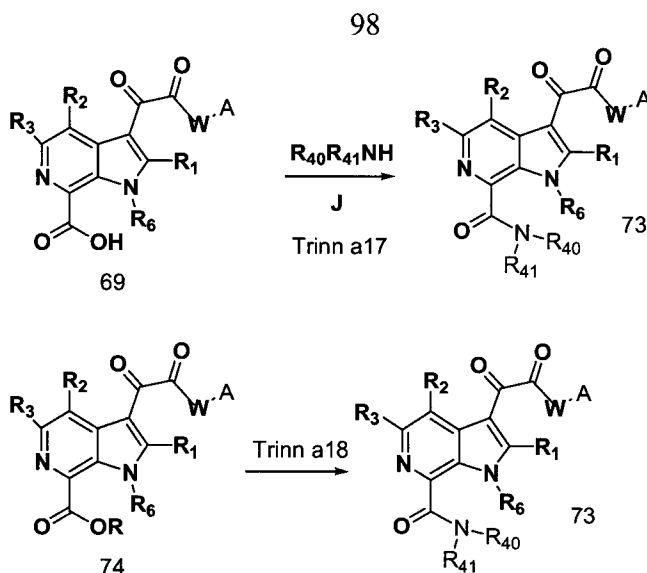
Eller:



Fremstilt som i US 5,811,432



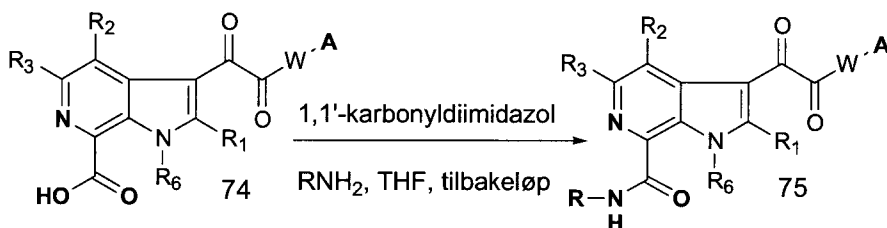
Skjema 29



Trinn a16, a17 og a18 omfatter reaksjoner og betingelser for 1⁰, 2⁰ og 3⁰ amidbindingsdannelse som vist i Skjemaer 28 og 29 som gir forbindelser så som de med formel 73.

Reaksjonsbetingelsene for dannelse av amidbindinger omfatter hvilke som helst reagenser som genererer et reaktivt mellomprodukt for aktivering av karboksylsyren til amiddannelse for eksempel, acylhalogenid, fra karbodiimid, acyl-iminiumsalt, symmetriske anhydrider, blandede anhydrider (omfattende fosfonsyre/fosfinsyre blandede anhydrider), aktive estere (omfattende silylester, metylester og tioester), acylkarbonat, acylazid, acylsulfonat og acyloksy-*N*-fosfoniumsalt. Reaksjonen av indol-karboksylsyre med aminer for å danne amider kan medieres ved standard amidbindingsdannelse-betingelser beskrevet på området. Noen eksempler på amidbindings-dannelse er listet opp i referanser 41-53. Noen karboksylsyre til amin-koblingsreagenser som er anvendbare er EDC, diisopropylkarbodiimid eller andre karbodiimider, PyBop (benzotriazolyløksytris(dimetylamino)fosfonium-heksafluorfosfat), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uronium-heksafluorfosfat (HBTU). En spesielt anvendelig metode for azaindol-7-karboksylsyre til amid-reaksjoner er anvendelse av karbonyl-imidazol som koblingsreagenset som beskrevet i referanse 53. Temperaturen på denne reaksjonen kan være lavere enn i den angitte referanse, fra 80°C (eller muligens lavere) til 150°C eller høyere. En mer spesifikk anvendelse er vist i Skjema 30.

Skjema 30



De følgende fire generelle metoder gir en mer detaljert beskrivelse for fremstilling av indolkarboamider og disse metoder ble anvendt for syntesen av forbindelser med formel I.

Metode 1:

Til en blanding av et syre-mellomprodukt, så som 75 (1 ekv.), et passende amin (4 ekv.) og DMAP, 1 tp 1 ekv oppløst CH_2Cl_2 (1 ml) ble satt EDC (1 ekv). Den resulterende blandingen må ristes ved romtemperatur i ~12 timer og deretter inndampes i vakuum. Residuet ble oppløst i MeOH og underkastet preparativ revers fase HPLC rensning.

Metode 2:

Til en blanding av et passende amin (4 ekv.) og HOBT (16 mg, 0,12 mmol) i THF (0,5 ml) blir satt et syre-mellomprodukt, så som 74 og NMM ~1 ekv. fulgt av EDC. Reaksjonsblandingen ble ristet ved romtemperatur i 12 timer. De flyktige stoffene ble inndampet i vakuum; og residuet oppløst i MeOH og underkastet preparativ revers fase HPLC-rensnig.

Metode 3:

Til en blanding av et syre-mellomprodukt, så som 74, amin (4 ekv.) og DEPBT (fremstilt i henhold til Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. *Organic Letters* **1999**, 1, 91; i DMF ble satt TEA. Den resulterende blandingen må ristes ved romtemperatur i 12 timer; og deretter fortynnes med MeOH og renses ved preparativ revers fase HPLC.

Metode 4:

En blanding av et syre-mellomprodukt, så som 74 og 1,1-karbonyldiimidazol i vannfri THF ble oppvarmet til tilbakeløp under nitrogen. Etter 2,5 timer ble amin tilsatt og oppvarmning fortsatt. Etter en ytterligere periode på 3~20 timer ved tilbakeløp ble reaksjonsblandingen avkjølt og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensset ved kromatografi på silikagel for å gi en forbindelse med formel I.

I tillegg kan karboksylsyren omdannes til et syreklorid ved anvendelse av reagenser så som tionylklorid (ren eller i et inert løsningsmiddel) eller oksalyklorid i et løsningsmiddel så som benzen, toluen, THF eller CH_2Cl_2 . Amidene kan alternativt dannes ved omsetning av syrekloridet med et overskudd av ammoniakk, primært eller sekundært amin i et inert løsningsmiddel så som benzen, toluen, THF eller CH_2Cl_2 eller med støkiometriske mengder av aminer i nærvær av et tertiært amin så som trietylamin eller en base så som pyridin eller 2,6-lutidin. Alternativt kan syrekloridet omsettes med et amin under basiske betingelser (vanligvis natrium- eller kaliumhydroksyd) i løsningsmiddelblandinger inneholdende vann og eventuelt et blandbart med-løsningsmiddel så som dioksan eller THF. Skjema 25B viser en typisk fremstilling av et syreklorid og derivatisering til et amid med formel I. I tillegg kan karboksylsyren omdannes til en ester, fortrinnsvis en metyl- eller etylester og deretter omsettes med et amin. Esteren kan dannes ved omsetning med diazometan eller alternativt trimetylsilyl-diazometan ved anvendelse av standard betingelser som er velkjent på området. Referanser og prosedyrer for anvendelse av disse eller andre esterdannende reaksjoner kan finnes i referanse 52 eller 54.

Ytterligere referanser for dannelse av amider fra syrer er: Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39(24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 14, 2083-2088; Langry, K.C.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, 26(4), 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; et al.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37(7), 999-1014; Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; *Indian J. Chem., Sect B* **1994**, 33(7), 679-682.

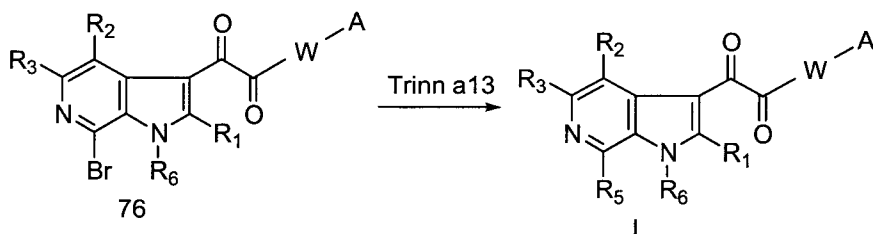
Det er velkjent på området at heterocykliske grupper kan fremstilles fra en aldehyd-, karboksylsyre-, karboksylsyreester-, karboksylsyreamid-,

karboksylsyrehalogenid- eller cyanogruppe eller bundet til et annet karbonatom substituert med et bromid eller annen utgående gruppe så som et triflat, mesylat, klorid, jodid eller fosfonat. Metodene for fremstilling av slike mellomprodukter fra mellomprodukter eksemplifisert ved karboksylsyre-mellomproduktet 69, brom-
5 mellomproduktet 76 eller aldehyd-mellomproduktet 70 beskrevet ovenfor er kjent for en fagmann på området. Metodene eller typene av heterocykliske grupper som kan konstrueres er beskrevet i kjemisk litteratur. Noen representative referanser for å finne slike heterocykliske grupper og deres konstruksjon er omfattet i referanse 55 til 67. Imidlertid viser undersøkelse av disse referanser at mange allsidige metoder er
10 tilgjengelige for syntetisering av forskjellig substituerte heterocykliske grupper og det er klart for fagfolk på området at disse kan anvendes for å fremstille forbindelser med formel I. Kjemikere på området kan nå lett, raskt og rutinemessig finne en rekke reaksjoner for fremstilling av heterocykliske grupper, amider, oksimer eller andre substituenten fra ovennevnte utgangsmaterialer ved søking etter reaksjoner eller
15 preparater ved anvendelse av en konvensjonell elektronisk database så som Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer eller Reaccs (MDS). Reaksjonsbetingelsene identifisert ved et slikt søk kan deretter anvendes ved anvendelse av substratene beskrevet i denne søknaden for å produsere alle forbindelsene omfattet og dekket av foreliggende oppfinnelse. I tilfellet av amider kan kommersielt
20 tilgjengelig aminer anvendes i syntesen. Alternativt kan ovennevnte søkeprogrammer anvendes for å lokalisere litteratur-preparater av kjente aminer eller prosedyrer for å syntetisere nye aminer. Disse prosedyrer blir deretter utført av en fagmann på området for å tilveiebringe forbindelsene med formel I for anvendelse som antivirale midler.

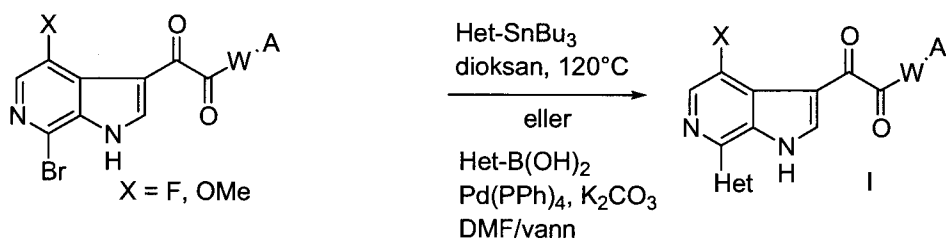
Som vist nedenfor i Skjema 32, trinn a13, kan egnede substituerte azaindoler, så
25 som bromazaindol-mellomprodukt 76, gjennomgå metall-medierte koblinger med arylgrupper, heterocykliske grupper eller vinyl-stannaner for å gi forbindelser med formel I hvor R_5 for eksempel er aryl, heteroaryl eller en heteroalicyklisk gruppe. Bromazaindol-mellomprodukter 76 (eller azaindol-triflater eller -jodider) kan gjennomgå Stille-type kobling med heteroarylstannaner som vist i Skjema 32, trinn a13.
30 Betingelser for denne reaksjonen er velkjente på området og referanser 68-70 så vel som referanse 52 gir en rekke betingelser i tillegg til de spesifikke eksempler gitt i Skjema 14 og i de spesifikke utførelsesformer. Det er velkjent at et indol-stannan også kan kobles til en heterocyklisk gruppe eller arylhalogenid eller triflat for å konstruere

forbindelser med formel I. Suzuki-kobling (referanse 71) mellom brom-mellomproduktet 76 og et egnet boronat kan også anvendes og noen spesifikke eksempler er inneholdt i denne søknaden.

5 **Skjema 32**

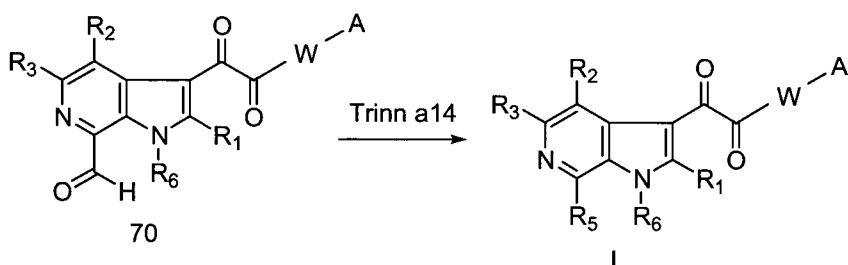


Skjema 33



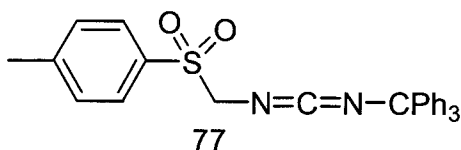
10 Som vist i Skjema 34, trinn a14 kan aldehyd-mellomprodukter 70, anvendes for å danne en rekke forbindelser med formel I. Aldehydgruppen kan være en forløper for hvilken som helst av substituentene R₁ til R₅, men omdannelsen for R₅ er vist ovenfor for enkelhet. Aldehyd-mellomproduktet 70, kan omsettes for å bli innført i en ring som

15 **Skjema 34**



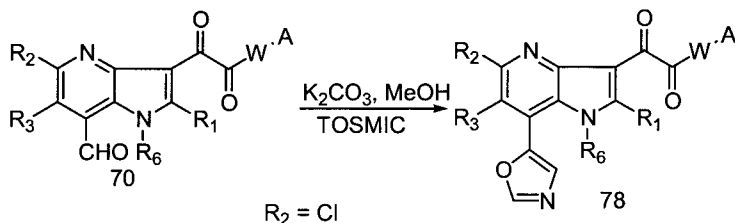
beskrevet i kravene eller omdannes til en acyklisk gruppe. Aldehydet 70 kan omsettes med et Tosmic-basert reagens for å danne oksazoler (referanser 42 og 43 for eksempel).

Aldehydet 70 kan omsettes med et Tosmic-reagens og deretter kan et amin, som gir imidazoler som i referanse 72 eller aldehyd-mellomproduktet 70, omsettes med hydroksylamin, hvilket gir et oksim som er en forbindelse med formel I som beskrevet nedenfor. Oksydasjon av oksimet med NBS, t-butyl-hypokloritt eller andre kjente reagenser vil gi N-oksydet som reagerer med alkyner eller 3 alkoksy-vinylestere, hvilket gir isoksazoler med varierende substitusjon. Omsetning av aldehyd-mellomproduktet 70 med det kjente reagens 77 (referanse 70) vist nedenfor under basiske betingelser vil gi 4-aminotritylloksazoler.

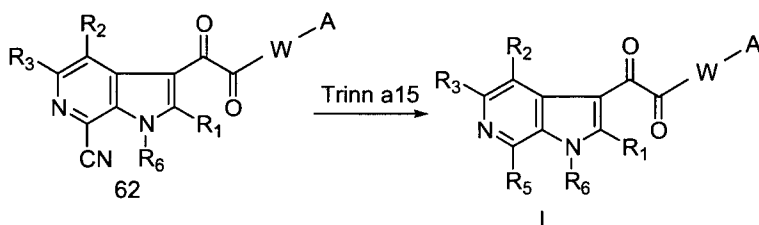


Fjerning av tritylgruppen vil gi 4-amino-oksazoler som kan substitueres ved acylerings-, reductive alkylerings- eller alkyleringsreaksjoner eller reaksjoner for dannelse av en heterocyklisk gruppe. Trityl kan erstattes med en alternativ beskyttelsesgruppe så som monometoksy-trityl, CBZ, benzyl eller passende silylgruppe om ønsket. Referanse 73 demonstrerer fremstilling av oksazoler inneholdende en trifluormetylgruppe og betingelsene beskrevet der demonstrerer syntese av oksazoler med fluorerte metylgrupper tilknyttet.

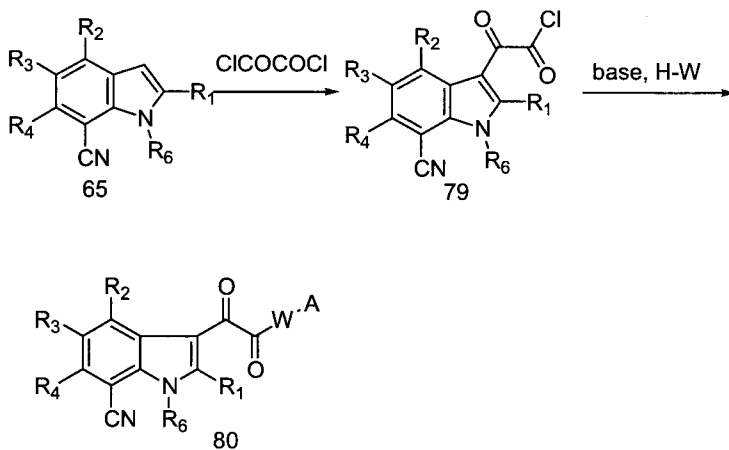
Aldehydet kan også omsettes med metall eller Grignard (alkyl, aryl eller heteroaryl) for å danne sekundære alkoholer. Disse vil være effektive eller kan oksyderes til ketonet med TPAP eller MnO₂ eller PCC for eksempel for å gi ketoner med formel I som kan anvendes for behandling eller omsettes med metallreagenser, for å gi tertiære alkoholer eller alternativt omdannes til oksimer ved omsetning med hydroksylamin-hydroklorider i etanoliske løsningsmidler. Alternativt kan aldehydet omdannes til benzylaminer via reduktiv aminering. Et eksempel på oksazol-dannelse via et Tosmic-reagens er vist nedenfor i Skjema 35. Samme reaksjon vil virke med aldehyder i andre stillinger og også i 5- og 6-azaindol-serier.

Skjema 35

Skjema 36 viser i trinn a15, et cyano-mellomprodukt, så som 62, som kan
 5 omdannes direkte til forbindelser med formel I via heterocyklisk gruppe-dannelse eller omsetning med organometalliske reagenser.

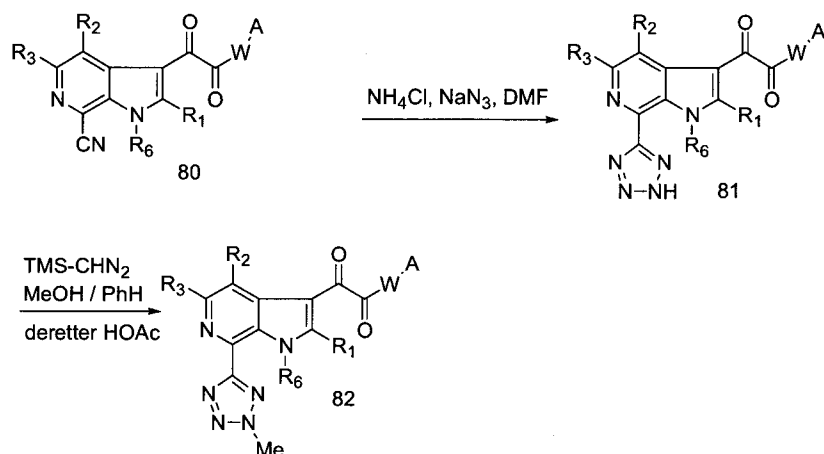
Skjema 36

10 Skjema 37 viser en metode for acylering av et cyanoindol-mellomprodukt med formel 65 med oksalylklorid som vil gi syrekloridet 79, som deretter kan kobles med det passende amin i nærvær av base for å gi 80.

Skjema 37

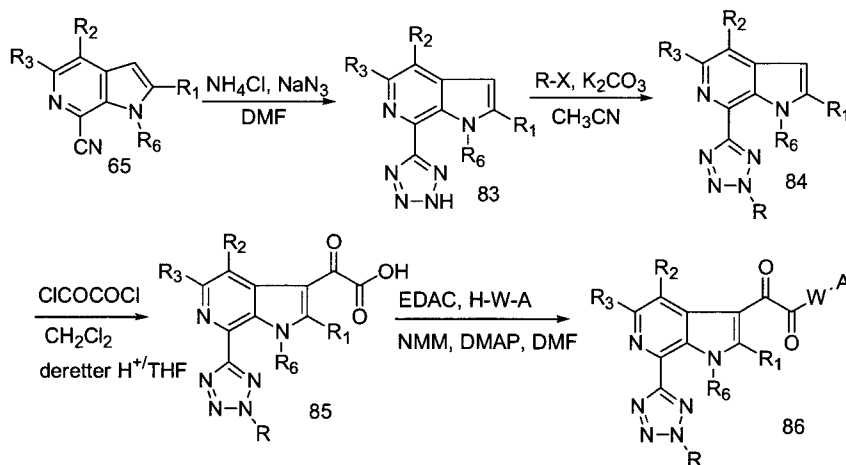
Nitril-mellomproduktet 80 kan omdannes til tetrazolen med formel 81, som deretter kan alkyleres med trimetylsilyldiazometan, hvilket gir forbindelsen med formel 82 (Skjema 38).

5 Skjema 38



Tetrazol-alkylering med alkylhalogenider vil bli utført før azaindol-acylering som vist i Skjema 39. Mellomprodukt 65 kan omdannes til tetrazol 83 som kan alkyleres for å gi 84. Mellomprodukt 84 kan deretter acyleres og hydrolyseres for å gi 85 som kan underkastes amid-dannelse-betingelser for å gi 86. Gruppen bundet til tetrazolen kan være helt ulike og fortsatt vise imponerende styrke.

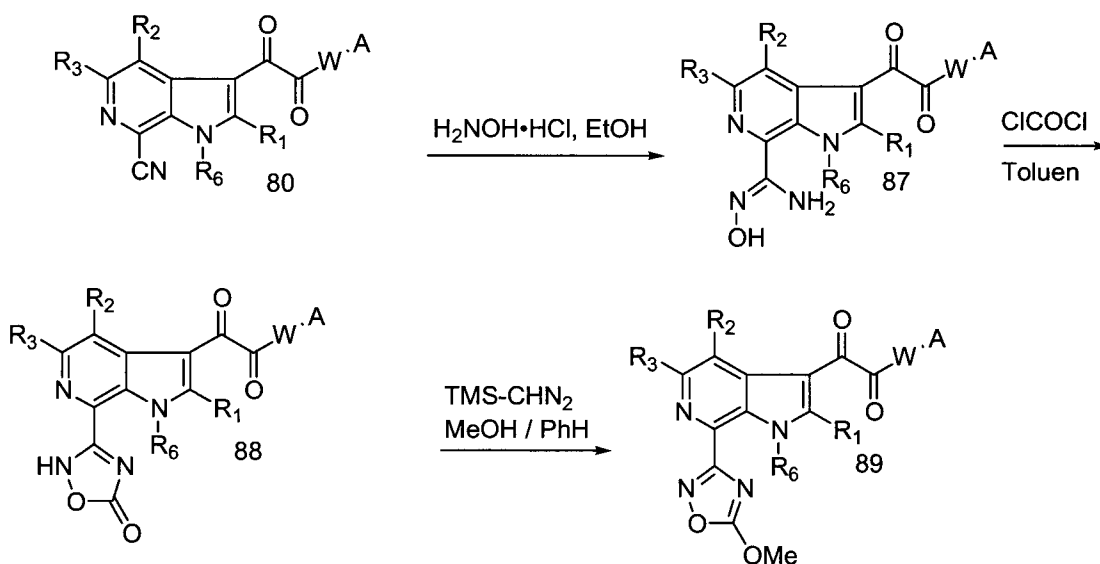
Skjema 39



- 5 Skjema 40 viser at oksadiazol så som 88, kan fremstilles ved tilsetning av hydroksylamin til nitrilet 80, fulgt av ringlukning av mellomprodukt 87 med fosgen. Alkylering av oksadiazol 88, med trimetylsilyldiazometan vil gi forbindelsen med formel 89.

10

Skjema 40



- 15 En 7-cyanoindol, så som 80, kan effektivt omdannes til imidat-esteren under konvensjonelle Pinner-betingelser ved anvendelse av 1,4-dioksan som løsningsmidlet. Imidat-esteren kan omsettes med nitrogen-, oksygen- og svovel- nukleofiler for å gi C7-

substituerte indoler, for eksempel: imidazoliner, benzimidazoliner, azabenzimidazoliner, oksazoliner, oksadiazoler, tiazoliner, triazoliner, pyrimidiner og amidiner. For eksempel kan imidatet omsettes med acetyl-hydrazid med oppvarmning i et ikke-deltagende løsningsmiddel så som for eksempel dioksan, THF eller benzen (vandig base eller

5 vandig base i et alkoholisk løsningsmiddel kan trenge å tilsettes for å bevirke endelig dehydrativ cyclisering i noen tilfeller) for å danne et metyltriazin. Andre hydraziner kan anvendes. Triaziner kan også innføres ved kobling av stannyl-triaziner med 4-, 5-, 6- eller 7-brom- eller klor-azaindoler. Eksemplene gir et eksempel på dannelsen av mange av disse heterocykliske grupper.

10

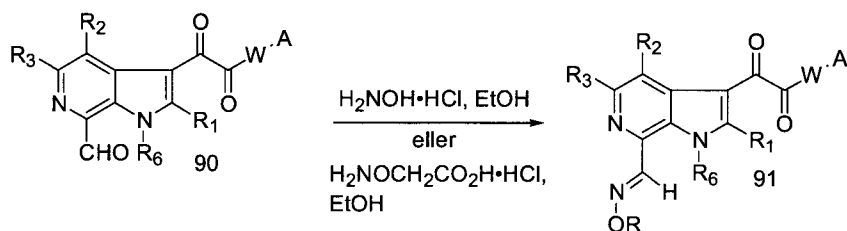
Referanser:

- (1) Das, B. P.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 531.
- (2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1393.
- 15 (3) Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; McCurdy, D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2260.

Skjema 41 viser at tilsetning av enten hydroksylamin eller hydroksylamin-eddiksyre til aldehyd-mellomprodukt 90 kan gi oksimer med formel 91.

20

Skjema 41

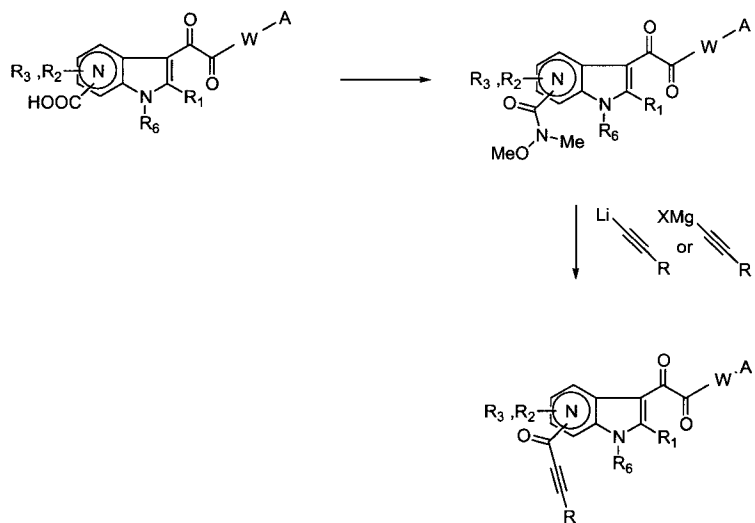


En syre kan være en forløper for substituentene R_1 til R_5 når den okkuperer den

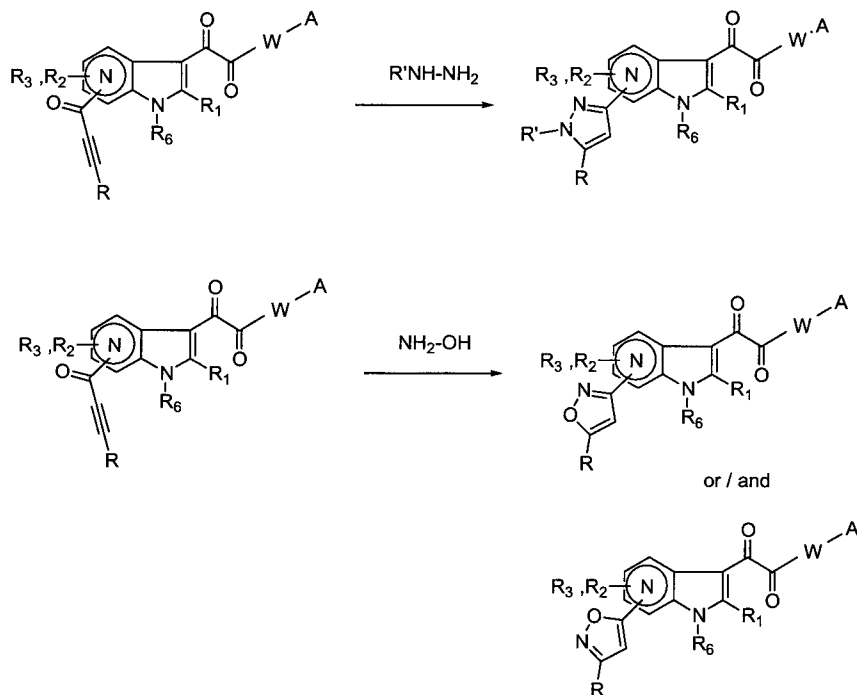
25 tilsvarende stilling så som R_5 som vist i Skjema 42.

108

Skjema 41a

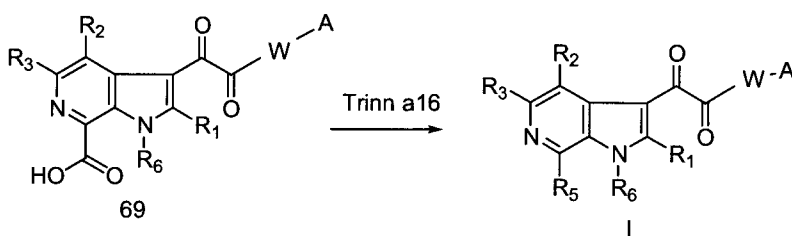


Skjema 41a (fortsatt)



Skjema 42

5



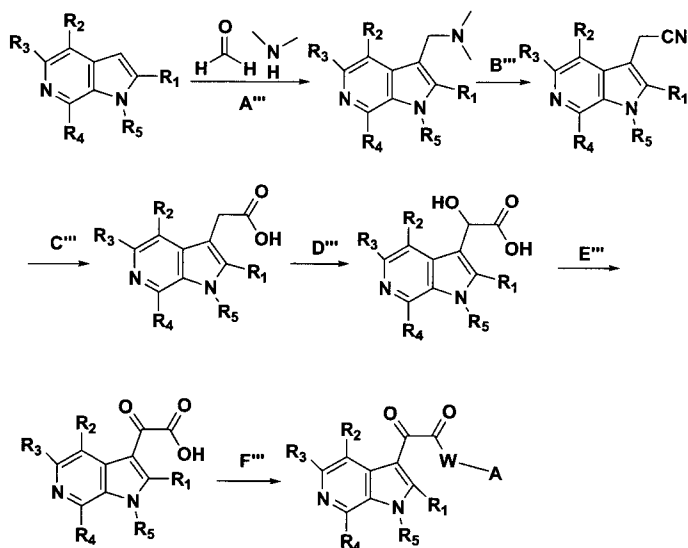
Et syre-mellomprodukt, så som 69, kan anvendes som en allsidig forløper for å danne en rekke substituerte forbindelser. Syren kan omdannes til hydrazonyl-bromid og deretter en pyrazol via referanse 74. Én metode for generell heterocyklyl-syntese vil være å omdanne syren til et alfa-brom-keton (ref 75) ved omdannelse til syrekloridet ved anvendelse av standard metoder, omsetning med diazometan og til slutt omsetning med HBr. Alfa-brom-ketonet kan anvendes for å fremstille mange forskjellige forbindelser med formel I ettersom det kan omdannes til mange heterocykliske grupper eller andre forbindelser med formel I. Alfa-amino-ketoner kan fremstilles ved fortregning av bromidet med aminer. Alternativt kan alfa-brom-keton anvendes for å fremstille heterocykliske grupper ikke tilgjengelige direkte fra aldehydet eller syren.

For eksempel ville anvendelse av betingelsene til Hulton i referanse 76 for omsetning med alfa-brom-ke-ton gi oksazoler. Omsetning av alfa-bromketon med urinstoff ved metodene i referanse 77 ville gi 2-amino-oksazoler. Alfa-bromketon kan også anvendes for å danne furaner ved anvendelse av beta-ketoestere (ref 78-80) eller andre metoder, pyrro-ler (fra beta-dikarbonylgrupper som i ref 81 eller ved Hantsch-metoder (ref 82) tiazoler, isoksazoler og imidazoler (ref 83) for eksempel ved anvendelse av litteratur-prosedyrer. Kobling av ovennevnte syreklorid med N-metyl-O-metyl-hydroksylamin ville gi et "Weinreb-amid" som kan anvendes for å reagere med alkyl-litium-forbindelser eller Grignard-reagenser for å danne ketoner. Omsetning av Weinreb-anion med et dianion i et hydroksylamin vil generere isoksazoler (ref 84). Omsetning med acetylenisk litium eller annet karbanion vil generere alkynyl-indol-ketoner. Omsetning av dette alkynyl-mellomprodukt med diazometan eller andre diazo-forbindelser vil gi pyrazoler (ref 85). Omsetning med azid eller hydroksylamin vil gi heterocykliske grupper etter fjerning av vann. Nitriloksyder vil reagerer med alkynylketon for å gi isoksazoler (ref 86). Omsetning av den innledende syre for å gi et syreklorid ved anvendelse av for eksempel oksalyklorid eller tionylklorid eller trifenylfosfin/ karbontetraklorid gir et anvendelig mellomprodukt som angitt ovenfor. Omsetning av syrekloridet med et alfa-ester-substituert isocyanid og base vil gi 2-substituerte oksazoler (ref 87). Disse kan omdannes til aminer, alkoholer eller halogenider ved anvendelse av standard reduksjoner eller Hoffman/Curtius-type omleiringer.

Skjema 43 beskriver alternativ kjemi for innføring av oksoacetyl-alkenylpiperidin-gruppe i 3-stillingen av azaindolene. Trinn A''' i Skjema 43 viser at omsetning med formaldehyd og dimetylamin ved anvendelse av betingelsene i Frydman, B.; Despuys, M.E.; Rapoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3530 vil gi dimetylamino-forbindelsen vist.

Trinn B''' viser at fortrenkning med kaliumcyanid vil gi cyanoderivatet i henhold til metoden beskrevet i Miyashita, K.; Kondoh, K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45(5), 932-935 eller i Kawase, M.; Sinhababu, A.K.; Borchardt, R.T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38(11), 2939-2946. Samme omdannelse kan også utføres ved anvendelse av TMS-CN og en tetrabutylammonium-flourid-kilde som i Iwao, M.; Motoi, O.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(33), 5929-5932. Natriumcyanid kan også anvendes.

Skjema 43



Trinn C''' i skjema 43 viser at hydrolyse av nitrilet med natriumhydroksyd og metanol vil gi syren ved for eksempel metodene beskrevet i Iwao, M.; Motoi, O.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(33), 5929-5932. Andre basiske hydrolyse-betingelser som anvender enten NaOH eller KOH som beskrevet i Thesing, J.; et al.; *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1295 og Geissman, T.A.; Armen, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3916. Anvendelse av et nitrilase-enzym for å oppnå samme omdannelse er beskrevet av Klempier N, de Raadt A, Griengl H, Heinisch G, *J. Heterocycl. Chem.*, **1992** 29, 93 og kan være anvendbare.

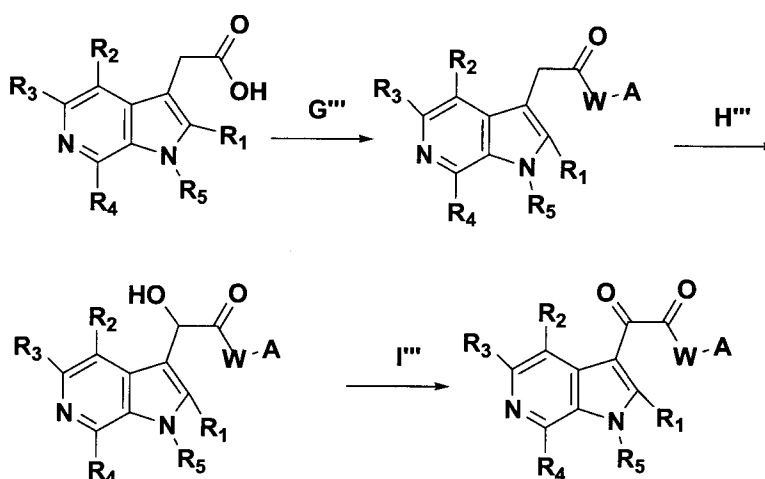
Trinn D''' i skjema 43 viser en alfa-hydroksylering som kan oppnås ved metoder som beskrevet i Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(42), 7477-7480; Robinson, R. A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(22), 10400-10401 (KN(TMS)₂ og deretter kamfersulfonyloksaziridin eller et annet oksaziridin; og Davis, F.A.; Reddy, R. T.; Reddy, R.E.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(24), 6387-6389.

Trinn E''' i skjema 43 viser metoder for oksydering av alfa-hydroksyester til keton som kan gjennomføres i henhold til metodene beskrevet i Mohand, S.A.; Levina, A.; Muzart, J.; *Synth. Comm.* **1995**, 25 (14), 2051-2059. En foretrukket metode for trinn E''' er den til Ma, Z.; Bobbitt, J.M.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56(21), 6110-6114 som anvender 4-(NH-Ac)-TEMPO i et løsningsmiddel så som CH₂Cl₂ i nærvær av para-

toluensulfonsyre. Metoden beskrevet i Corson, B.B.; Dodge, R.A.; Harris, S.A.; Hazen, R.K.; *Org. Synth.* **1941**, *I*, 241 for oksydering av alfa- hydroksyester til ketonet anvender KmnO_4 som oksydant. Andre metoder for oksydering av alfa-hydroksyester til ketonet omfatter de beskrevet i Hunaeus; Zincke; *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1877**, *10*,
 5 1489; Acree; *Am. Chem.* **1913**, *50*, 391; og Claisen; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 846.

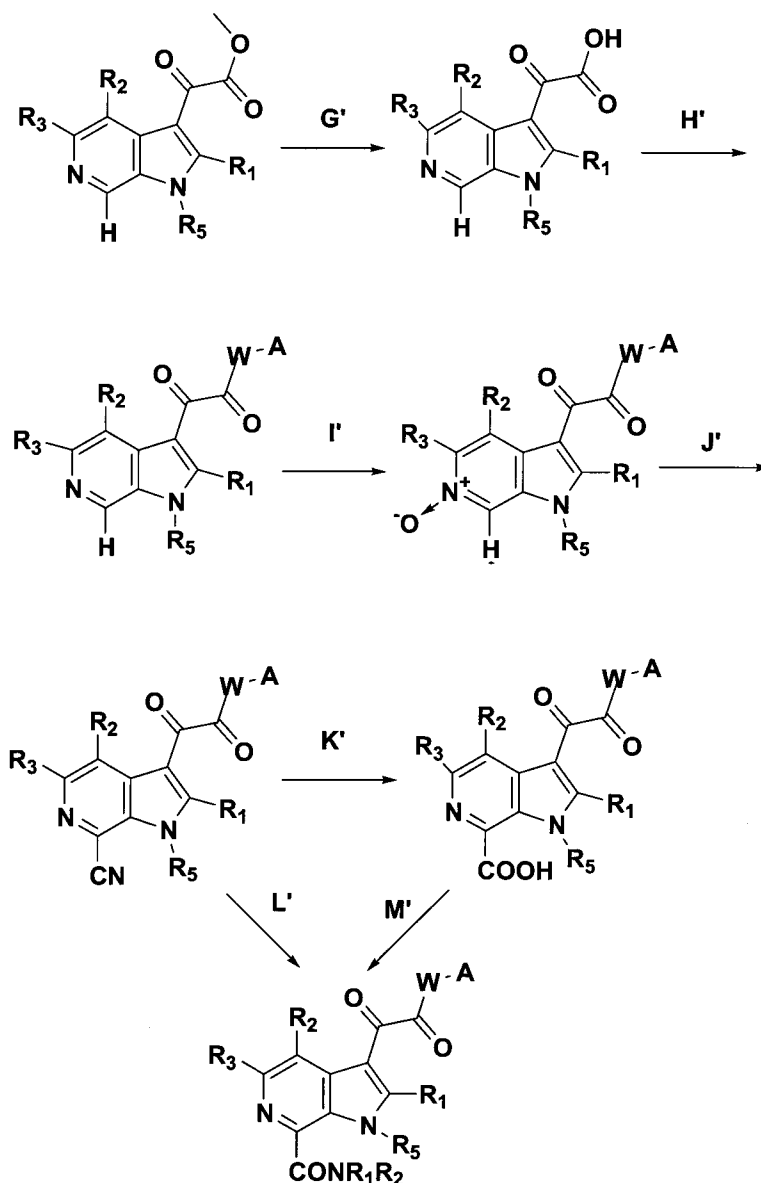
Trinn F''' i skjema 43 viser koblingsreaksjonene som kan utføres som beskrevet tidligere i søknaden og ved en foretrukket metode som er beskrevet i Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.*, **1999**, *1*, 91-93 og
 10 anvender 3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-on (DEPBT); et nytt koblingsreagens med bemerkelsesverdig resistens mot racemisering.

Skjema 44



15 Skjema 44 viser fremstilling av Forbindelser med formel I ved kobling av HWC(O)A til syren som beskrevet i Trinn F''' i skjema 43, fulgt av hydroksylering som i Trinn D''' i skjema 43 og oksydasjon som beskrevet i Trinn E''' i skjema 43.

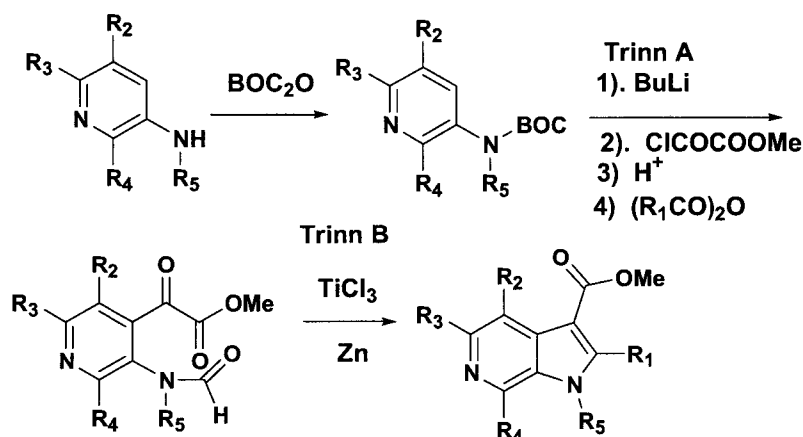
Skjema 45



- Skjema 45 viser en metode for fremstillingen som kan anvendes for å oppnå
- 5 amido-forbindelser med formel I. Trinn G' representerer esterhydrolyse fulgt av amid-
- dannelse (Trinn H' som beskrevet i Trinn F''' i skjema 43). Trinn I' i skjema 45 viser
- fremstilling av N-oksydet som kan utføres i henhold til metodene i Suzuki, H.; Iwata,
- C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami,
- Y.; *Tetrahedron* **1997**, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.;
- 10 Murakami, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39(8), 2170-2172; og Ohmato, T.; Koike, K.;
- Sakamoto, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 390. Cyanering av N-oksydet er vist i

- Trinn J' i skjema 45 som kan gjennomføres i henhold til Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; *Tetrahedron* **1997**, 53(5), 1593-1606 og Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39(8), 2170-2172. Hydrolyse av nitrilet til
- 5 syren er vist i Trinn K' i skjema 45 i henhold til prosedyrer så som Shiotani, S.; Tanigucchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33(4), 1051-1056; Memoli, K.A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59(8), 2004-2009; og El Hadri, A.; Leclerc, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30(3), 631-635. Trinn L' i skjema 45 viser en metode som kan anvendes
- 10 for fremstilling av amido-forbindelser med formel I fra cyano-derivatet som kan gjennomføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34(2), 493-499; Boogaard, A.T.; Pandit, U.K.; Koomen, G.-J.; *Tetrahedron* **1994**, 50(8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; *Heterocycles* **1994**, 38(2), 391-397; og Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29(6),
- 15 1465-1467. Trinn M' i skjema 45 viser en metode som kan anvendes for fremstilling av amido-forbindelser med formel I fra syrederivatet som kan gjennomføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39(24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 14, 2083-2088; Langry, K. C.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26(4), 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena,
- 20 N.; Kan, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; et al.; *J. Med. Chem.* **1994**, 37(7), 999-1014 og Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; *Indian J. Chem., Sect B* **1994**, 33(7), 679-682.

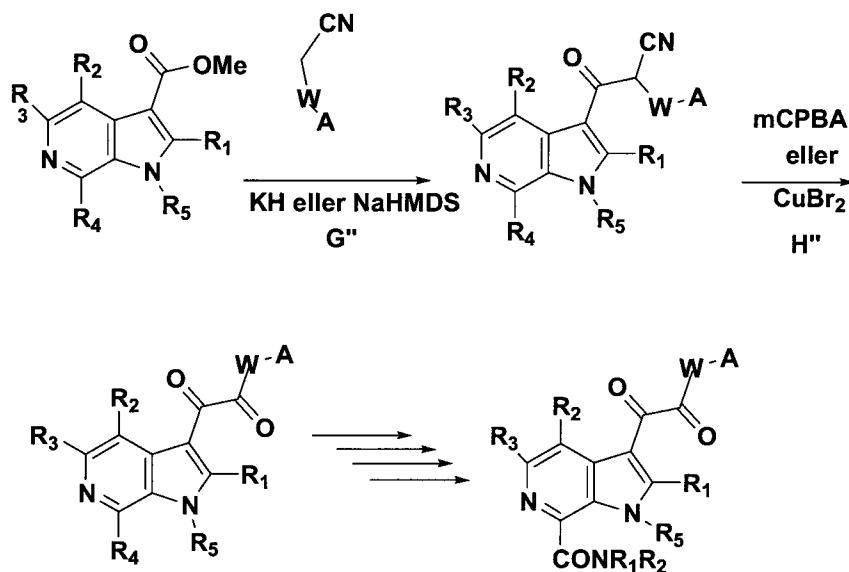
Skjema 46



5 Skjema 46 viser en metode som kan anvendes for syntese av et azaindol-
 eddiksyrederivat. Beskyttelse av amingruppen kunne utføres ved behandling med di-
 tert-butyldikarbonat for å innføre t-butoksykarbonyl- (BOC) gruppen. Innføring av
 oksalat-gruppen kan deretter utføres som vist i Trinn A i skjema 46 i henhold til
 metodene beskrevet i Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**,
 10 35(40), 7303-7306 (ved anvendelse av t-Buli eller s-buli, THF); eller Stanetty, P.;
 Koller, H.; Mihovilovic, M.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57(25), 6833-6837 (ved anvendelse
 av t-Buli). Mellomproduktet således dannet kan deretter cycliseres for å danne
 azaindolen som vist i Trinn B i skjema 46 i henhold til metodene beskrevet i Fuerstner,
 A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; *Tetrahedron* **1996**, 52(21), 7329-7344 (ved
 15 anvendelse av TiCl₃, Zn, DME); eller Fuerstner, A.; Hupperts, A.; *J. Am. Chem. Soc.*
1995, 117(16), 4468-4475 (ved anvendelse av Zn, overskudd av Tms-Cl, TiCl₃ (kat.),
 MeCN).

Skjema 49 gir en annen rute til azaindol-mellomprodukter som deretter kan
 videre opparbeides for å gi forbindelser med formel I, så som amido-derivatene vist.
 20 Trinn G'' og H'' i skjema 49 kan utføres i henhold til metodene beskrevet i Takahashi,
 K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H.; *Chem. Lett.* **1983**, 859; og Itoh, N.; *Chem.*
Pharm. Bull. **1962**, 10, 55. Opparbeidelse av mellomproduktet til amido-forbindelsen
 med formel I kan utføres som tidligere beskrevet for Trinn I' - M' i skjema 45.

Skjema 49



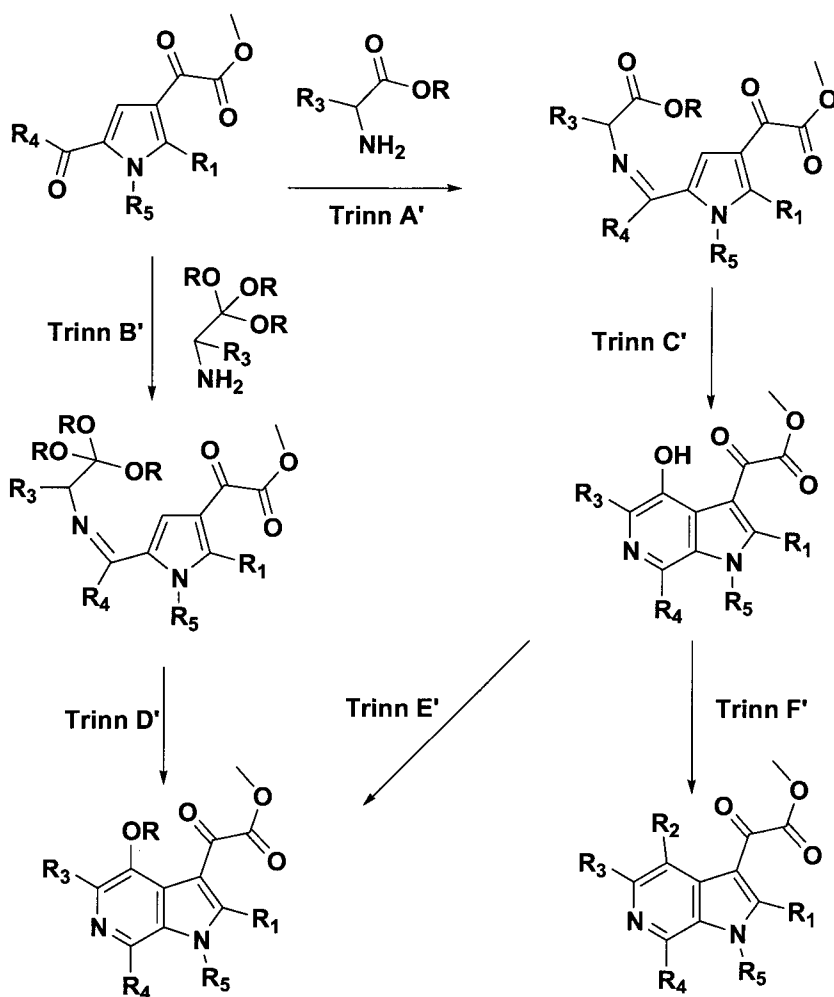
Skjema 50 viser fremstilling av azaindol- oksalsyrederivater.

- Utgangsmaterialene i Skjema 50 kan fremstilles i henhold til *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2389-2392. Trinn A', B', C' og D' i skjema 50 kan utføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Jones, R.A.; Pastor, J.; Siro, J.; Voro, T.N.; *Tetrahedron* **1997**, 53(2), 479-486; og Singh, S.K.; Dekhan, M.; Le Hyaric, M.; Potier, P.; Dodd, R.H.; *Heterocycles* **1997**, 44(1), 379-391. Trinn E' i skjema 50 kan utføres i henhold til metodene beskrevet i Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; *Tetrahedron* **1997**, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39(8), 2170-2172; Hagen, T.J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J.M.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2170; Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Watanabe, T.; Aoki, C.; et al.; *Heterocycles* **1987**, 26, 875; og Hagen, T. J.; Cook, J.M.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(20), 2421. Trinn F' i skjema 50 viser omdannelse av fenolen til et fluor-, klor- eller brom-derivat.
- Omdannelse av fenolen til fluorderivatet kan utføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3170; Murakami, Y.; Aoyama, Y.; Nakanishi, S.; *Chem. Lett.* **1976**, 857; Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4104; og Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 559.
- Omdannelse av fenolen til klor-derivatet kan utføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Wright, S.W.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, 29(1), 128-131; Hartmann, H.; Schulze, M.; Guenther, R.; *Dyes Pigm* **1991**, 16(2), 119-136; Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.;

Leon-Bay, A.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3415; Hoffmann, H.; et al.; *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 523; og Vanallan, J.A.; Reynolds, G.A.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1022.

Omdannelse av fenolen til bromderivatet kan utføres i henhold til prosedyrer beskrevet i Katritzky, A.R.; Li, J.; Stevens, C.V.; Ager, D.J.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*(4), 439-444; Judice, J.K.; Keipert, S.J.; Cram, D.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *17*, 1323-1325; Schaeffer, J.P.; Higgins, J.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1607; Wiley, G.A.; Hershkowitz, R.L.; Rein, R.M.; Chung, B.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964; og Tayaka, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; *Org. Syn.* **1988**, *67*, 20.

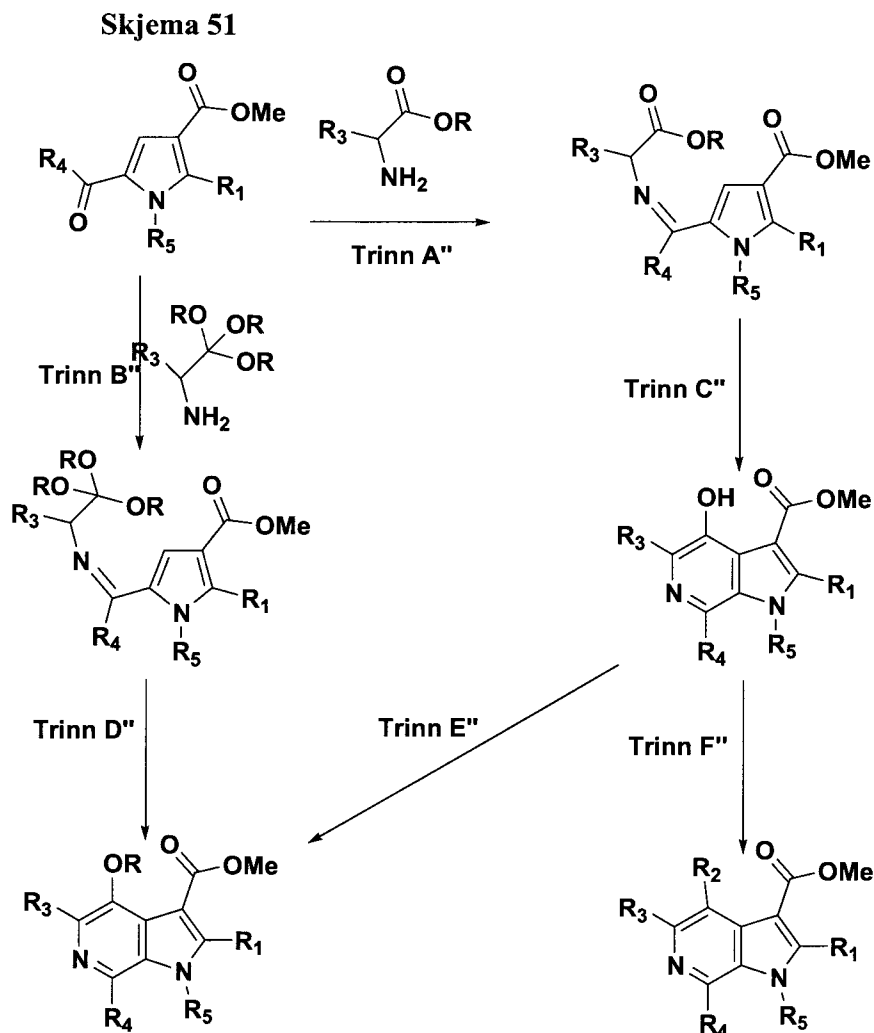
10 Skjema 50



Skjema 51 beskriver metoder for fremstilling av azaindol-eddiksyrederivater ved samme metoder anvendt for fremstilling av azaindol-oksalsyrederivater som vist og

beskrevet i Skjema 50 ovenfor. Utgangsmaterialet anvendt i Skjema 51 kan fremstilles i henhold til *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7788-7801. Trinn A'', B'', C'', D'' og E'' i skjema 51 kan utføres på samme måte som tidligere beskrevet for Trinn A', B', C', D' og E' i skjema 50.

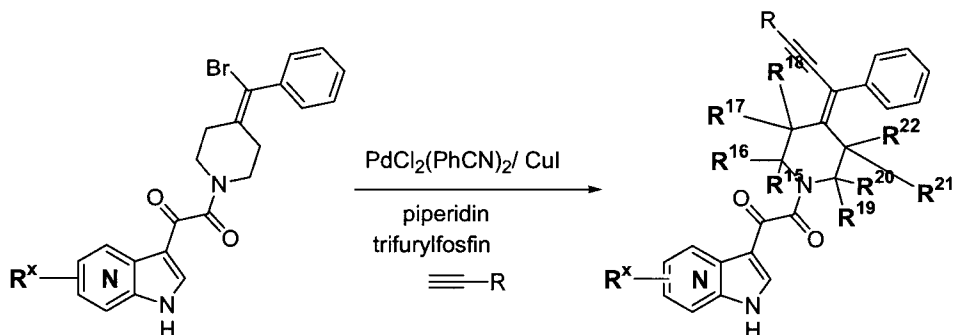
5



Skjema Z nedenfor viser at alkyner kan innføres for å danne substituent D ved en metall-mediert kobling til vinylhalogenidet eller triflatet. Vanligvis blir overskudd av alkyn (2,5 ekv.) blir anvendt, men støkiometriske mengder eller større overskudd kan også anvendes. Foretrukne betingelser anvender omtrent 0,05 til 0,1 ekv. palladium-katalysator ($PdCl_2(PhCN)_2$) og omtrent doble ekvivalenter av CuI i forhold til katalysator (0,1 til 0,2 ekv.). Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i mange timer ved en temperatur på ca. $60^\circ C$ i et amin så som piperidin. Alternativer for kjøring av denne

reaksjonen omfatter anvendelse av Castro-Stefens betingelser hvor et primært amin så som for eksempel butylamin, blir anvendt med CuI, en palladium(0)- katalysator så som tetrakis-trifenylfosfin-palladium(0) i et inert løsningsmiddel så som THF eller dioksan.

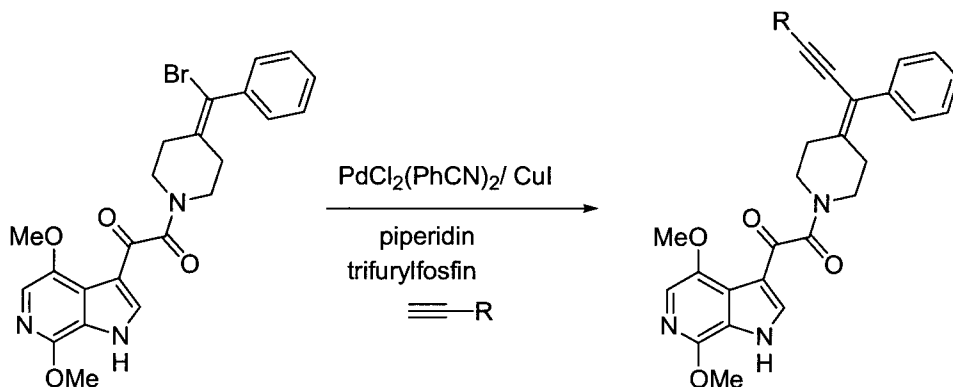
5 SKJEMA Z



Skjema ZA gir et mer spesifikt eksempel på Skjema Z.

SKJEMA ZA

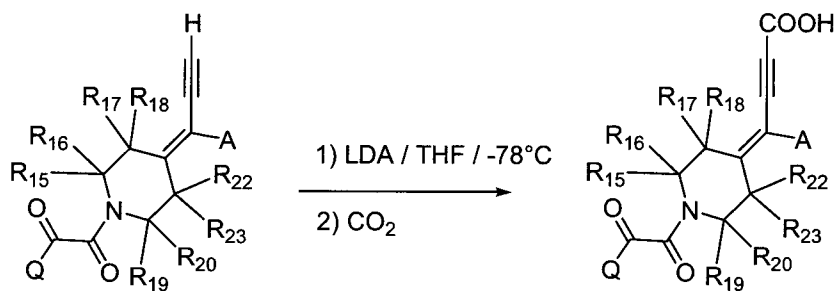
10



Skjema ZB nedenfor viser et eksempel på hvorledes alkynet anvendt for å konstruere D kan funksjonaliseres ved først deprotonering med en egnet base så som LDA i THF ved lav temperatur og deretter omsetning med en egnet elektrofil.

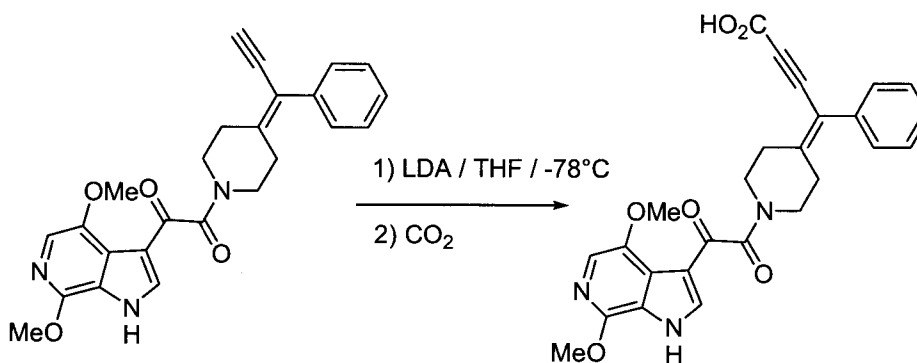
Karbondioksyd er i eksemplet nedenfor vist å gi en syre, men alkylhalogenider, alkylcyanoformiater eller isocyanter kan anvendes for å gi henholdsvis alkyl-substitusjon, estere eller amider.

SKJEMA ZB



- 5 Skjema ZB1 viser et spesifikt eksempel på Skjema ZB.

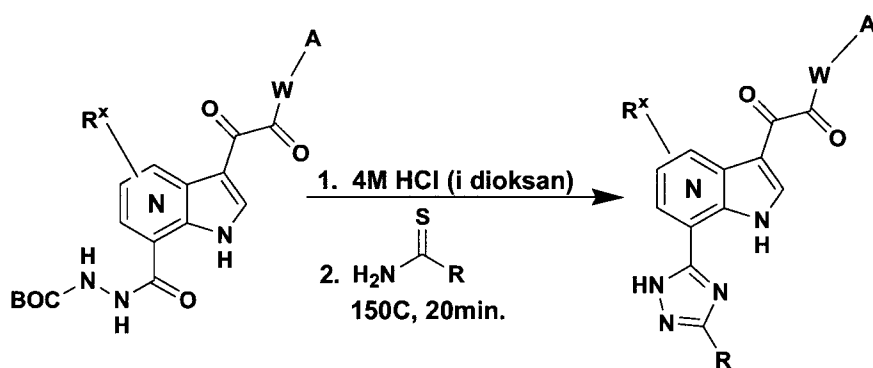
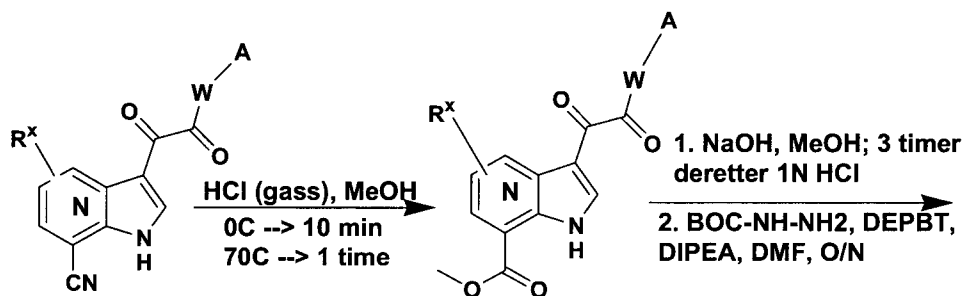
SKJEMA ZB1



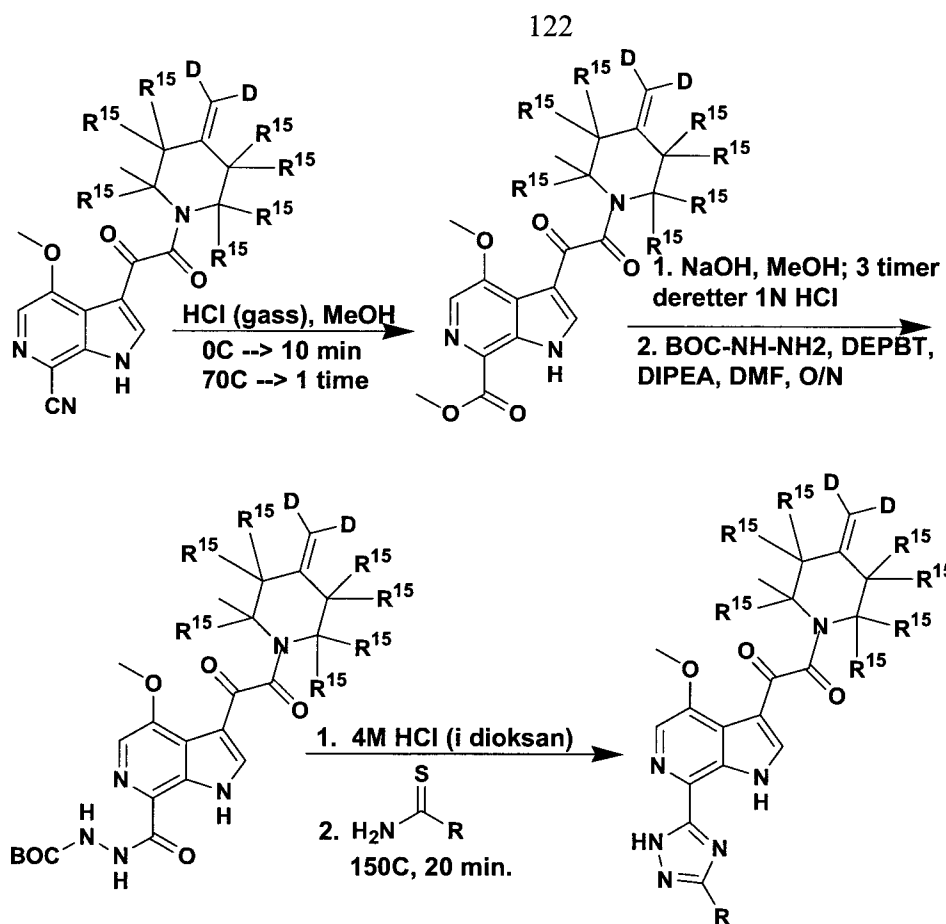
10

Skjema ZC viser et generelt skjema for syntetisering av C-bundede triazoler av forbindelsen med formel I.

SKJEMA ZC



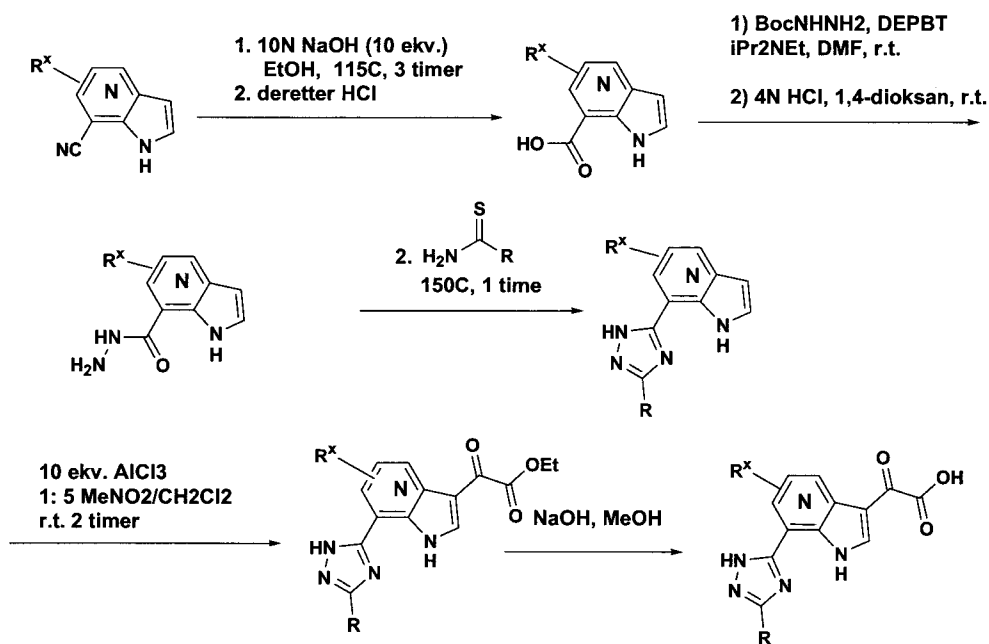
- 5 Skjema ZD viser en snevrere versjon av skjema ZC som er ment å gi et eksempel. I både Skjemaer ZD og ZC, viser R substituenten som beskrevet i kravene ved foreliggende oppfinnelse som en fagmann kan anvende i reaksjonssekvensen. Enkle alkylgrupper og lignende ville for eksempel virke godt.



Skjema ZE viser en metode for fremstilling av C-trizol-substituerte indoler og azaindoler som deretter kan kobles til HWA ved anvendelse av standard metodikk.

123

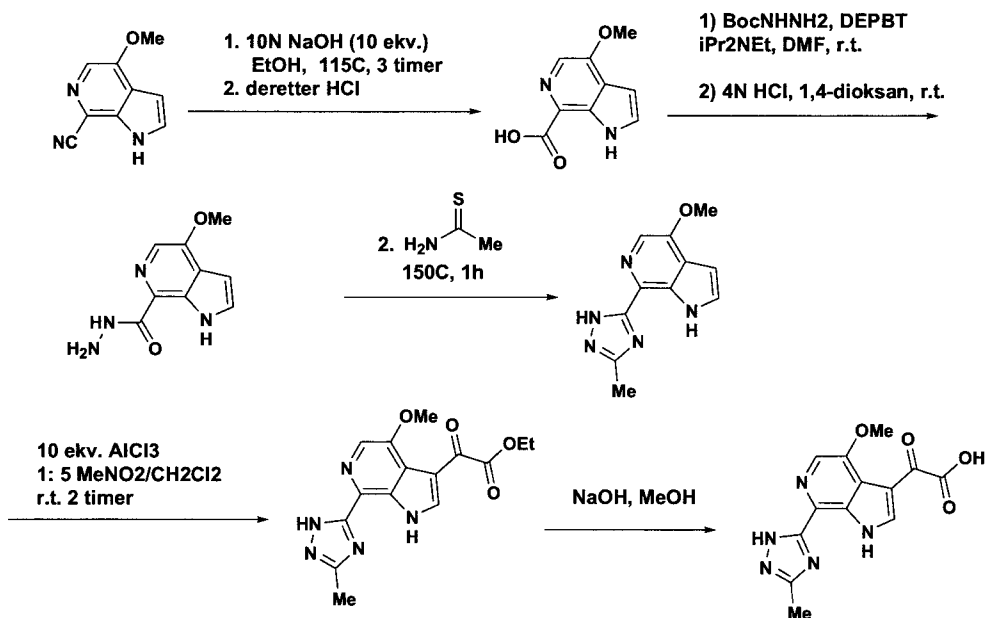
SKJEMA ZE



R viser substitusjon som beskrevet i kravene ved oppfinnelsen

Skjema ZF gir et mer spesifikt eksempel på Skjema ZE for illustrasjon.

5



Forbindelser med formel I hvor R₆ er O blir fremstilt fra forbindelsene I hvor R₆ er fraværende ved omrøring av dem med fra 1 til 30 ekvivalenter av en peroksy-eddiksyre så som meta-klorperoksybenzoylsyre, trifluoracetyl-peroksybenzoylsyre,

10

fluoreddiksyre, peroksybenzoyre eller meta-nitro-peroksy-benzoyre i et inert løsningsmiddel så som etylacetat, diklormetan, 1,2-dikloretan, kloroform, THF eller dioksan. Temperaturer er vanligvis omgivelsestemperatur, men for sensitive substrater kan lavere temperaturer anvendes og i noen tilfeller kan noe forhøyede temperaturer, opptil 50° være nødvendig for å forbedre reaksjonshastigheten. Peroksey-eddiksyre dannet in situ fra eddiksyre og hydrogenperoksyd kan også anvendes. Forbindelser hvor R⁷ ikke er H kan fremstilles fra forbindelser eller mellomprodukter hvor R er H via standard metodikk velkjent for en fagmann innen organisk kjemi, dvs. alkylering med alkylhalogenider, acylering med syreklorider eller anhydrider, omsetning med alkylklorformiater eller med isocyanater eller ClC(O)NR¹¹R¹². I noen tilfeller kan det være fordelaktig ikke å anvende tilsatt base og bare et løsningsmiddel så som diklormetan, 1,2-dikloretan, kloroform, THF, dioksan, pyridin eller DMF. I andre tilfeller kan en alkylamin-base så som trietylamin eller diisopropyletylamin i et løsningsmiddel så som diklormetan, 1,2-dikloretan, kloroform, THF eller dioksan, gi den beste reaksjon. I noen tilfeller kan tilsetning av DMAP til reaksjonen ovenfor være fordelaktig. I andre tilfeller kan deprotonering av indol-NH med natriumhydrid, kaliumhydrid eller litium-bistrimetylsilyl-acetamid i THF, dioksan eller DMF være nødvendig før tilsetning av det ønskede reagens for generering av R⁷.

Eksperimentelt

Kjemi

Alle væskechromatografi-(LC) data ble registrert på en Shimadzu LC-10AS væske-kromatograf ved anvendelse av en SPD-10AV UV-Vis detektor med massespektrometri- (MS) data bestemt ved anvendelse av en Micromass Platform for LC i elektropray-modus.

LC/MS-metode (dvs. forbindelse-identifikasjon)

Kolonne A:	YMC ODS-A S7 3,0x50 mm kolonne
Kolonne B	PHX-LUNA C18 4,6x30 mm kolonne

125

	Kolonne C:	XTERRA ms C18 4,6x30 mm kolonne
	Kolonne D:	YMC ODS-A C18 4,6x30 mm kolonne
5	Kolonne E:	YMC ODS-A C18 4,6x33 mm kolonne
	Kolonne F:	YMC C18 S5 4,6x50 mm kolonne
10	Kolonne G:	XTERRA C18 S7 3,0x50 mm kolonne
	Kolonne H:	YMC C18 S5 4,6x33 mm kolonne
	Kolonne I:	YMC ODS-A C18 S7 3,0x50 mm kolonne
15	Kolonne J:	XTERRA C-18 S5 4,6x50mm kolonne
	Kolonne K:	YMC ODS-A C18 4,6x33mm kolonne
20	Kolonne L:	Xterra MS C18 5uM 4,6x30mm kolonne
	Kolonne M:	XTERRA MS C-18 7u 4,6x50mm kolonne
25	Gradient:	100% Løsningsmiddel A / 0% Løsningsmiddel B til 0% Løsningsmiddel A / 100% Løsningsmiddel B
	Gradient-tid:	2 minutter
30	Holdetid	1 minutt
	Strømningshastighet:	5 ml/min
	Detektorbølgelengde:	220 nm

Løsningsmiddel A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0,1% trifluoreddiksyre

Løsningsmiddel B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0,1% trifluoreddiksyre

5

Forbindelser renses ved preparativ HPLC ble fortynnet i metanol (1,2 ml) og renses ved anvendelse av de følgende metoder på et Shimadzu LC-10A automatisert preparativ HPLC-system.

10 Preparativ HPLC-metode (dvs. forbindelse-rensning)

Rensningsmetode: Innledende gradient (40% B, 60% A) stigende til endelig gradient (100% B, 0% A) over 20 minutter, hold i 3 minutter (100% B, 0% A)

Løsningsmiddel A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0,1% trifluoreddiksyre

15

Løsningsmiddel B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0,1% trifluoreddiksyre

Kolonne: YMC C18 S5 20x100 mm kolonne

20 Detektorbølglengde: 220 nm

Generelle og eksempel-prosedyrer tatt fra analoge oksoacetyl-piperazinamid-søknader

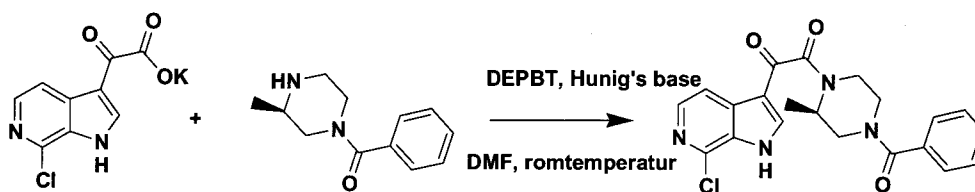
25 Metodene beskrevet i referanser 93-95 og 106 er anvendbare eksempel-prosedyrer for syntetisering av forbindelsene med formel I i denne søknaden og mellomproduktene anvendt for deres syntese.

30 De generelle Bartoli- (vinyl-magnesiumbromid) metoder for fremstilling av funksjonaliserte indoler eller azaindoler beskrevet i søknadene kan anvendes for fremstilling av nye indoler eller azaindoler fra de passende nitro-aromatiske eller heteroaromatiske grupper for denne anvendelse. For eksempel i PCT/US02/00455, kan den generelle prosedyre for fremstilling av mellomprodukt 2a (7-klor-6-azaindol) fra 2-klor-3-nitro-pyridin betraktes som en generell prosedyre som illustrerer betingelser som kan anvendes for å fremstille azaindoler for denne søknad. Dette vil være opplagt siden

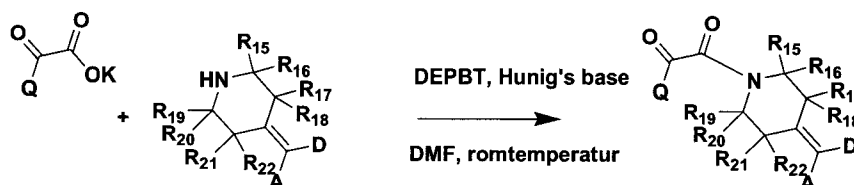
samme klasse mellomprodukter er nødvendig for begge oppfinnelser. Tilsvarende
 tilveiebringer den generelle prosedyre fra samme søknad for å fremstille mellomprodukt
 3a, metyl-(7-klor-6azaindol-3-yl)- oksoacetat, eksperimentelle detaljer for å utføre
 Trinn B (Skjemaer 1-5 i denne søknaden) Tilsvarende gir den generelle prosedyre fra
 5 samme søknad for å fremstille mellomprodukt 4a (kalium-(7-klor-6-azaindol-3-yl)-
 oksoacetat, et eksempel på den generelle metode for hydrolysering av
 oksoeddiksyreestere (Trinn C i skjemaer 1-5) Generelle prosedyrer for å utføre samme
 trinn i indolseriene er gitt i referanser 93 og 95. Et eksempel på Bartoli-reaksjon for
 fremstilling av et funksjonalisert indol er gitt ved fremstilling av mellomprodukt 1 i
 10 PCT/US01/20300 hvor fremstilling av 4-fluor-7-brom-azaindol er beskrevet fra 2-fluor-
 5-bromnitrobenzen. Påfølgende prosedyrer for fremstilling av mellomprodukter 2 og 3
 beskriver prosedyrer for tilsetning av alkylloksoacetat og deretter for esterhydrolyse for
 å gi karboksylatsaltet og deretter karboksylsyren etter surgjøring. Således er kjemien
 beskrevet i de inntatte tidligere søknader for fremstilling av azaindol- og indol-
 15 mellomprodukter klart anvendbare siden de ønskede forbindelser er de samme.

Prosedyrer for å utføre kobling av indol- eller azaindol-oksoeddiksyreer til
 piperazinamider er beskrevet i referansene 93-95 og 106. Disse kan også anvendes som
 prosedyrer for fremstilling av piperidin-alkener ifølge foreliggende oppfinnelse ved å
 anvende de eksperimentelle prosedyrer og anvende piperazinalken istedenfor
 20 piperazinamid. Dette er mulig fordi begge grupper har et fritt amin med relativt
 lignende aktivitet og siden de andre deler av både piperazin-benzamid og alkenyl-
 piperidin er relativt ureaktive under mange betingelser kan de innføres tilsvarende. For
 eksempel beskriver fremstilling av mellomprodukt 4 i PCT/US01/20300 og fremstilling
 av mellomprodukt 5a i PCT/US02/00455 koblinger av et piperazin-benzamid eller
 25 metylpiperazin-benzamid til henholdsvis en indol- eller azaindol-oksoeddiksyre eller -
 karboksylatsalt (syren eller saltet kan anvendes om hverandre). Disse samme
 prosedyrer kan anvendes direkte for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende
 oppfinnelse ved å anvende det ønskede piperidin-alken istedenfor piperazinamidene
 anvendt tidligere i søknaden.

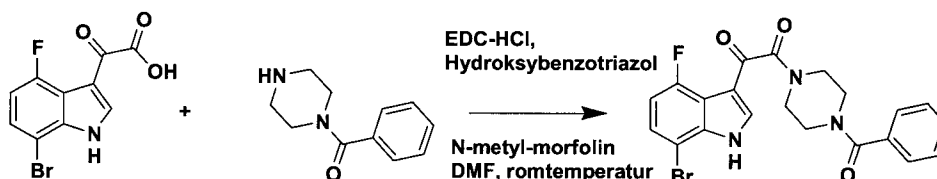
Fremstilling av mellomprodukt 5a fra PCT/US02/00455



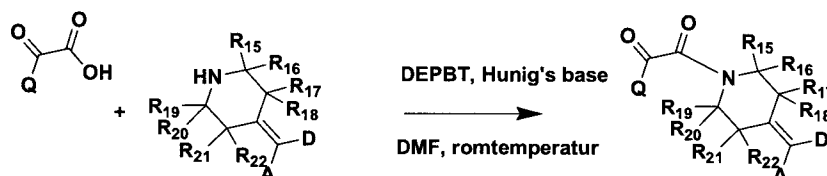
kan anvendes som en prosedyre for



Fremstilling av mellomprodukt 4 fra PCT/US01/20300



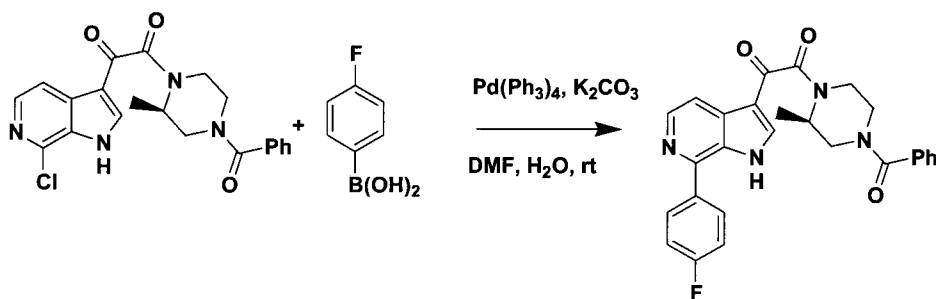
kan anvendes som en prosedyre for



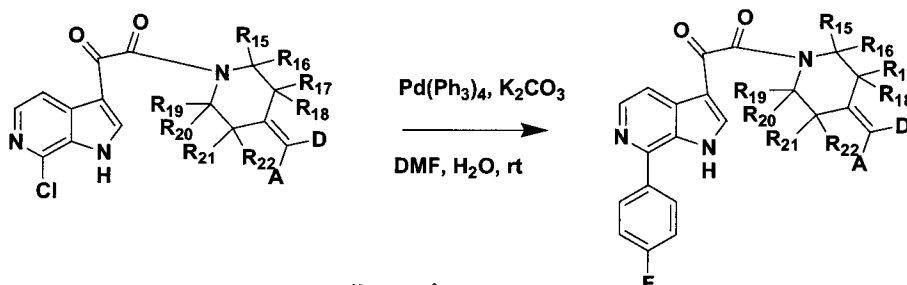
- Når tilknyttet via en lignende amidbinding er både piperazin-benzamider og piperidiny-alken-grupper relativt inerte og reaksjonsbetingelser anvendt for funksjonalisering av indoler eller azaindoler i nærvær av piperazin-benzamider således anvendelige for å utføre samme omdannelser i nærvær av piperidin-alkener. Således er metodene og omdannelsene beskrevet i referanser 93-95 og 106 omfattende de eksperimentelle prosedyrer som beskriver metoder for å funksjonalisere indol- eller azaindol-gruppen i piperazinamid-serien, generelt anvendbare for konstruksjon og funksjonalisering av piperidin-alkener ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse samme søknader beskriver generelle metoder og spesifikke preparater for å oppnå stannan- og boronsyre-reagenser anvendt for syntetisering av forbindelsene med formel I.

129

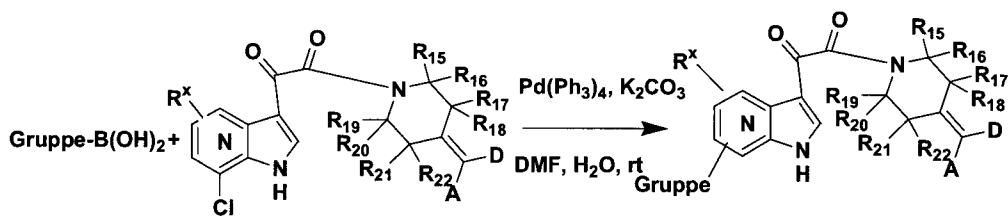
Fremstilling av Eksempel 1 fra PCT/US02/00455
Typisk bor/palladium koblingsprosedyre



kan anvendes som en prosedyre for



eller også som en prosedyre for



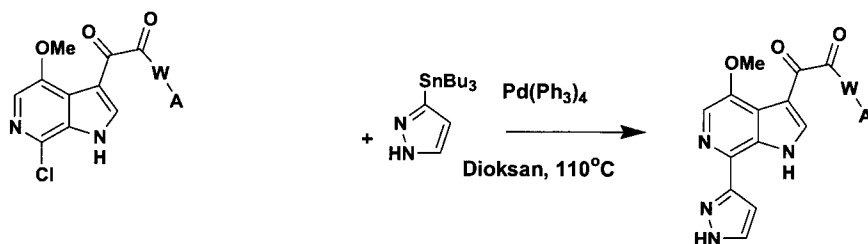
funksjonalisert indol eller azaindol

hvor R^x er som beskrevet for Skjema 7

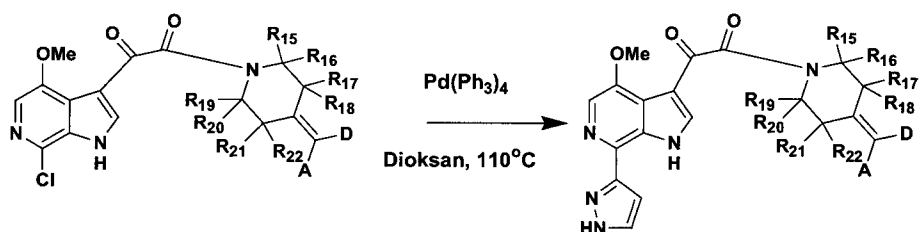
130

Fremstilling av Eksempel 39 fra PCT/US02/00455

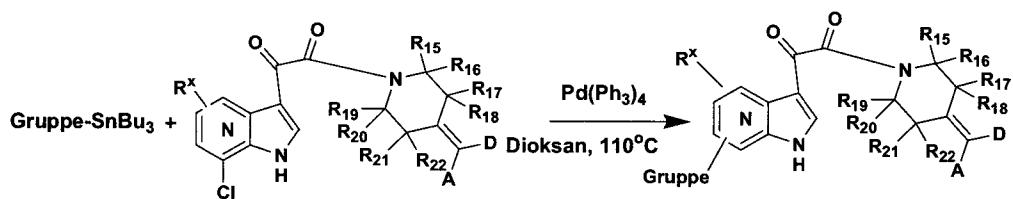
Et eksempel på typisk stannan/palladium koblingsprosedyre



kan anvendes som en prosedyre for



eller selv som en prosedyre for



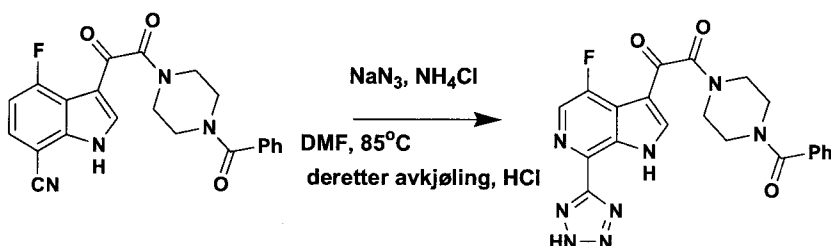
funksjonalisert indol eller azaindol

hvor R^x er som beskrevet for Skjema 7

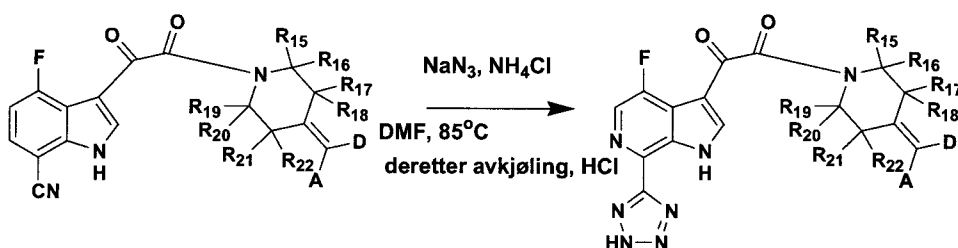
131

Fremstilling av Eksempel 20 fra PCT/US01/20300

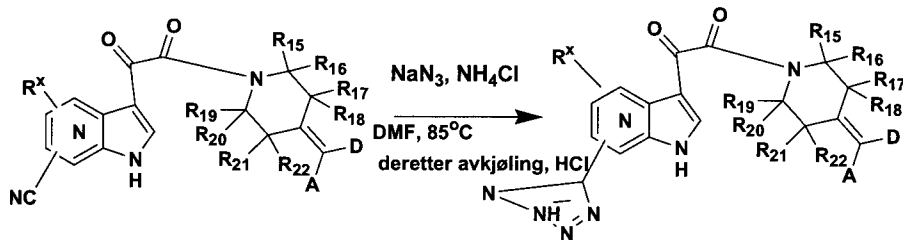
Et eksempel for å vise hvorledes funksjonaliseringsprosedyrer for oksoacetyl-piperazin-benzamider kan anvendes for å utføre lignende omdannelser i de tilsvarende piperidin-alkener



kan anvendes som en prosedyre for



eller også som en prosedyre for



funksjonalisert indol eller azaindol

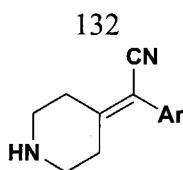
hvor R^x er som beskrevet for Skjema 7

Generelle prosedyrer og fremstilling av valgte eksempler:

5

A. Generell prosedyre for fremstilling av 4-substituerte piperidiner:

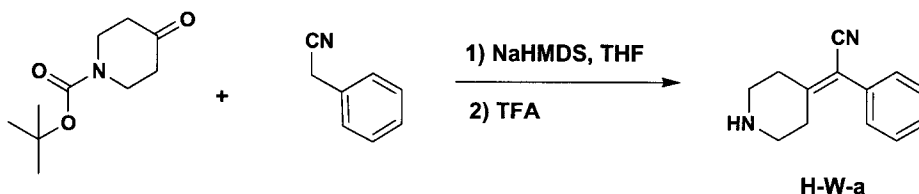
Metode I-A: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende substruktur



Metode-eksempel 1 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-a

(hvor H er hydrogen, W svarer til krav 1 og a er en identifikator for mellomproduktene)

5



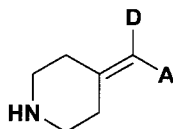
NaHMDS (3 ml, 1M i THF) ble satt til en løsning av 1-tert-butoksykarbonyl-4-piperidon (500 mg) og benzylnyanid (352 mg) i tørr THF (10 ml) ved romtemperatur.

10 Reaksjonsblandingen ble holdt under omrøring i 12 timer før den ble behandlet med MeOH (2 ml).

Etter at løsningsmidlene ble fjernet under vakuum ble residuet tilsatt 5 ml TFA og den resulterende blanding ble omrørt i 12 timer. Deretter ble TFA fjernet under vakuum og residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og EtOAc (10 ml). Den
15 vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 ml). De samlede organiske lag ble filtrert og konsentrert, hvilket ga et råprodukt av mellomprodukt H-W-a, som ble anvendt i de videre reaksjoner uten noen rensning.

Metode I-B: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende substruktur

20



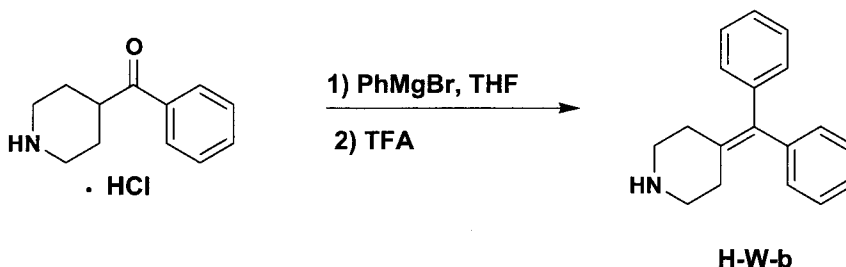
D = en fenyl- eller heteroarylgruppe

A = som definert for forbindelser med formel I

25

Metode-eksempel 2 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-b

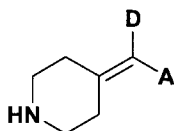
133



PhMgI (3 ml, 3M i THF) ble satt til en løsning av 4-benzoylpiperidin-
hydroklorid (200 mg) i tørr THF (10 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble
5 holdt under omrøring i 12 timer før den ble behandlet med MeOH (2 ml).

Etter at løsningsmidler var fjernet under vakuum, ble residuet tilsatt 5 ml TFA
og den resulterende blanding ble omrørt i 12 timer. Deretter ble TFA fjernet under
vakuum og residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og EtOAc (10 ml). Den
vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 ml). De samlede organiske lag ble
10 filtrert og konsentrert, hvilket ga et råprodukt av **H-W-b**, som ble anvendt i de videre
reaksjoner uten noen rensning.

Metode I-C: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende substruktur

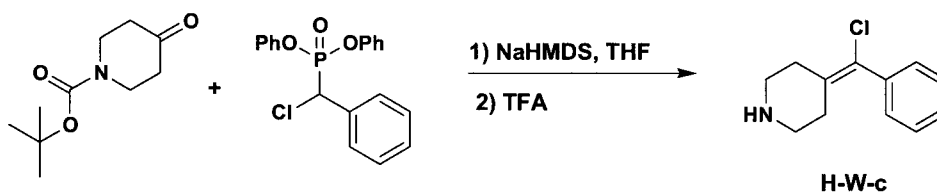


15

D = F, Cl, Br

A = som definert for forbindelser med formel I

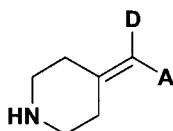
20 **Metode-eksempel 3 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-c**



NaHMDS (0,84 ml, 1M i THF) ble satt til en løsning av 1-tert-butoksykarbonyl-
25 4-piperidon (139 mg) og difenyl-(α-klorbenzyl)fosfonat (250 mg) i tørr THF (10 ml)
ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble holdt under omrøring i 12 timer før den
ble behandlet med MeOH (2 ml).

Etter at løsningsmidlene var fjernet under vakuum ble residuet tilsatt 5 ml TFA og den resulterende blandingen ble omrørt i 12 timer. Deretter ble TFA fjernet under vakuum og residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO_3 (20 ml) og EtOAc (10 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 ml). De samlede organiske lag ble
 5 filtrert og konsentrert, hvilket ga et råprodukt av **H-W-c**, som ble anvendt i de videre reaksjoner uten noen rensning.

Metode I-D: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur

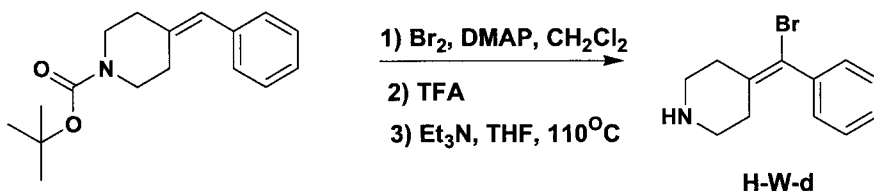


10

D = Cl, Br, I

A = som definert for forbindelser med formel I

15 **Metode-eksempel 4 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-d**



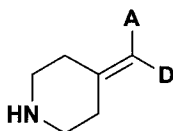
Brom (0,21 ml) og DMAP (535 mg) ble satt til en løsning av 1-tert-butoksykarbonyl-4-piperidon (1 g) i tørr CH_2Cl_2 (50 ml) ved romtemperatur.
 20 Reaksjonsblanding ble holdt under omrøring i 12 timer før den ble tilsatt MeOH (2 ml).

Etter at løsningsmidler var fjernet under vakuum ble residuet tilsatt 20 ml TFA og den resulterende blandingen ble omrørt i 12 timer. Deretter ble TFA fjernet under
 25 vakuum og residuet ble fordelt mellom mettet NaHCO_3 (50 ml) og EtOAc (20 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (2 x 20 ml). De samlede organiske lag ble filtrert og konsentrert, hvilket ga en rest.

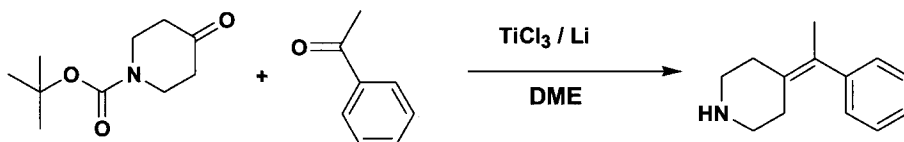
Residuet ble deretter oppløst i en blandet løsning av THF (20 ml) og trietylamin (5 ml) i et lukket rør. Blanding ble oppvarmet til 110°C i 12 timer. Etter avkjøling

ble løsningsmidlene fjernet, hvilket ga et råprodukt av **H-W-d**, som ble anvendt i de videre reaksjoner uten noen rensning.

Metode I-E: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur via McMurry-reaksjoner



Metode-eksempel 5 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-003

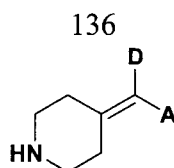


Titantriklorid (5 g) og DME (60 ml) ble satt til en kolbe (250 ml) som ble fylt med nitrogen. Litium (0,72 g) ble etset til glans i metanol, vasket raskt i petroleter og kuttet i små stykker direkte i den omrørte suspensjon. Blandingen ble tilbakesløpskokt i tre timer.

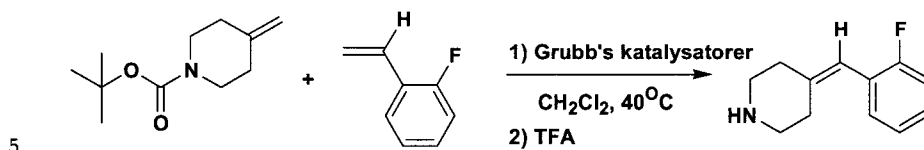
Den sorte oppslemningen ble deretter avkjølt til romtemperatur og N-Boc-piperidin-4-on (755 mg) og acetofenon (455 mg) oppløst i DME (20 ml) ble underkastet den. Den resulterende blandingen ble tilbakesløpskokt i 16 timer.

Mettet Na_2CO_3 -løsning (30 ml) og vann (20 ml) ble satt til reaksjonsblandingen etter avkjøling til romtemperatur. Uoppløselig materiale ble frafiltrert. Organisk og vandig lag ble separert. Det vandige laget ble deretter ekstrahert med metylenklorid (3 x 50 ml) og kombinerte organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO_4 . Fjerning av løsningsmidler ga en rest som ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi, hvilket ga det ønskede produkt H-W-003 (410 mg).

Metode I-F: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur via metatase



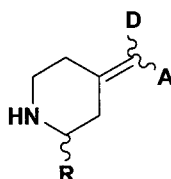
Metode-eksempel 6 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-k



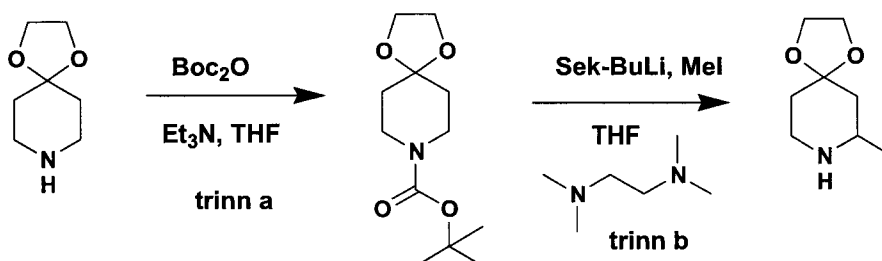
Grubb's katalysator ble tilsatt i en løsning av N-Boc-4-metylenpiperidin (100 mg) og 1-fluor-2-vinylbenzen (123 mg) i metylenklorid (10 ml). Etter at reaksjonsblandingen var oppvarmet ved 40°C i 10 timer, ble TFA (2 ml) underkastet

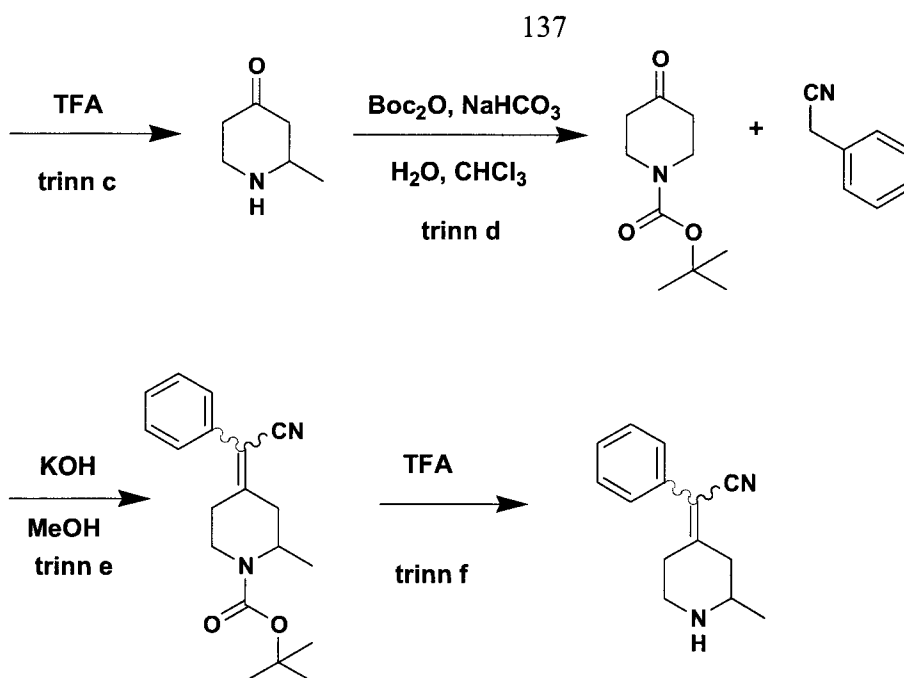
10 løsningen ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble holdt under omrøring i ytterligere 10 timer. Løsningsmidler ble fjernet under vakuum, hvilket ga en rest, som kunne renses ved anvendelse av Shimadzu automatiserte preparative HPLC-system.

Metode I-G: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur



Metode-eksempel - Fremstilling av mellomprodukt H-W-x





5 trinn a

En løsning av di-tert-butyl-dikarbonat (80 g) i THF (200 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (50 g) og trietylamin (66,8 ml) i THF (500 ml) over én time. Etter at reaksjonen deretter var omrørt ved romtemperatur i tre timer, ble løsningsmidler fjernet under vakuum. Residuet ble oppløst i EtOAc (600 ml) og den resulterende organiske løsningen ble deretter vasket med vann (300 ml), 5% NaHCO₃ (300 ml) og saltvann (300 ml). Det organiske laget ble deretter tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi råproduktet (93 g) som ble anvendt i trinn b uten rensning.

trinn b

sek-butyllitium (1,3M i cykloheksan, 168 ml) ble satt til en løsning av råproduktet oppnådd i trinn a og *N,N,N',N'*-tetrametyletyldiamin (55,3 ml) i THF (1000 ml) dråpevis ved -78°C over to timer og MeI (43 ml) ble tilsatt fire timer senere ved denne temperatur. Etter at reaksjonsblandingen var oppvarmet opptil romtemperatur over 12 timer ble den behandlet med vann (300 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med eter (3 x 500 ml) og de samlede organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi en rest som ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi for å gi den ønskede forbindelse (42 g).

trinn c

TFA (132 ml) ble satt til produktet (27 g) oppnådd i trinn b ved 0°C, fulgt av en tilsetning av vann (3 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 2,5 timer. Etter at løsningsmidler var fjernet under vakuum ble residuet oppløst i EtOAc (30 ml) og eter (60 ml). Suspensjonen fikk stå i en fryser i to timer. Den endelige filtrering ga 2-metyl-4-piperidon (16,5 g).

trinn d

En blanding av 2-metyl-4-piperidon (16,3 g), NaHCO₃ (9,5 g) og di-tert-butyl-dikarbonat (17,4 g) i vann (50 ml) og CHCl₃ (125 ml) ble omrørt ved romtemperatur i seks timer. 40 ml vann ble deretter tilsatt og fasene ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med CHCl₃ (4 x 30 ml) og de samlede organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert, hvilket ga en rest som ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi for å gi N-Boc-2-metyl-4-piperidon (13,3 g).

trinn e

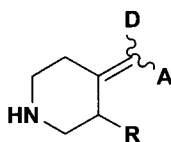
Benzyl-cyanid (2,75 g) og N-Boc-2-metyl-4-piperidon (5 g) ble satt til en løsning av KOH (3,52 g) i MeOH (23 ml) og blandingen ble omrørt ved 65°C i 4,5 timer. Deretter ble løsningsmidler fjernet under vakuum for å gi en rest som ble oppløst

i EtOAc (200 ml). Den organiske løsningen ble vasket med vann og konsentrert for å gi et annet residuum som ble renset ved silikagel kolonnekromatografi hvilket ga det ønskede produkt (5,5 g).

5 trinn f

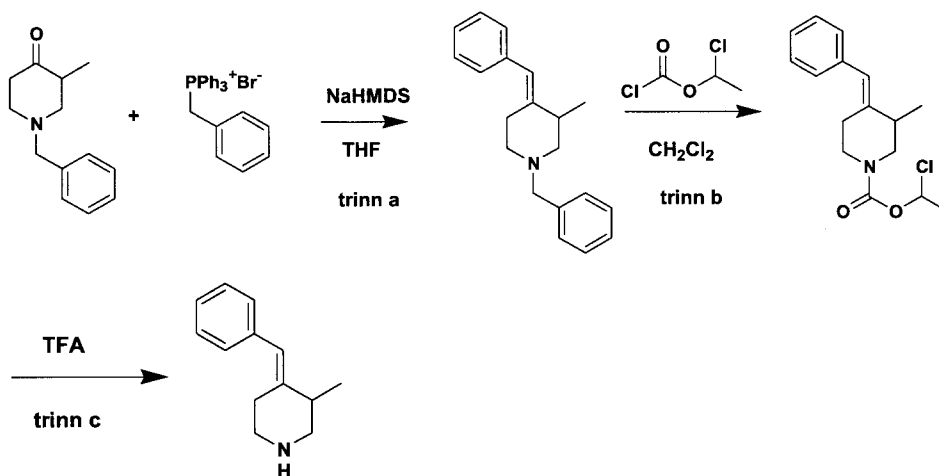
Til en omrørt løsning av produktet (5,5 g) oppnådd i trinn e i metylenklorid (40 ml) ble satt TFA (17,6 ml) og den resulterende blandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i to timer før løsningsmidler ble fjernet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom EtOAc (50 ml) og vann (50 ml). Etter at pH var regulert til 10 ble det vandige laget ekstrahert med EtOAc (3 x 30 ml). De organiske lag ble samlet, vasket med vann og saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt (2,7 g), som ble anvendt i neste trinn med rensning.

15 Metode I-H: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur



Metode-eksempel 8 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-y

20



trinn a

NaHMDS (1M i THF, 6,4 ml) ble satt til en løsning av 1-benzyl-3-metyl-4-piperidon (1 g) og benzyl-trifenylfosfoniumbromid (2,56 g) i THF ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 12 timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble vann (50 ml) og EtOAc (50 ml) tilsatt. Organisk og vandig lag ble deretter separert og den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). Organiske lag ble samlet, tørket over MgSO_4 og konsentrert, hvilket ga en rest som ble anvendt i neste trinn etter rensning.

10

trinn b

Residuet (200 mg) oppnådd fra foregående trinn ble oppløst i en løsning av 1-kloretylklorformiat (1 ml) i metylenklorid (20 ml) og reaksjonen ble tilbakeløpskokt i 12 timer. Fjerning av løsningsmidler under vakuum ga et residuum.

15

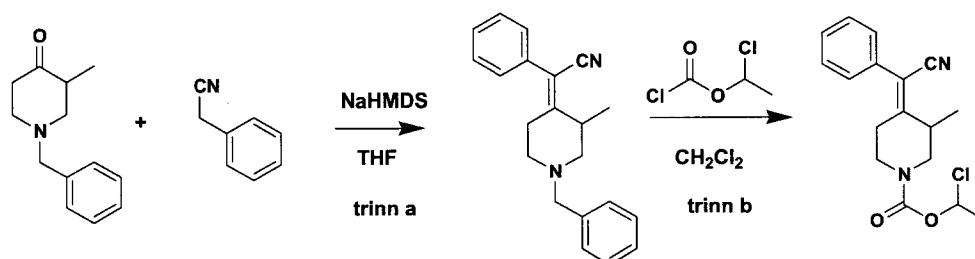
trinn c

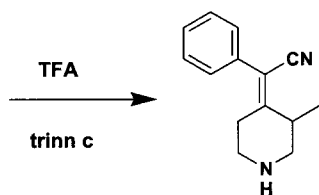
Det oppnådde residuet i trinn b ble oppløst i TFA (2 ml) ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble holdt under omrøring i 12 timer. Den følgende konsentrasjon under vakuum ga et residuum som ble anvendt i videre reaksjoner uten rensning.

20

Metode-eksempel 9 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-z

25





trinn a

- 5 NaHMDS (1M i THF, 6,4 ml) ble satt til en løsning av 1-benzyl-3-metyl-4-piperidon (1 g) og benzylnyanid (0,68 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble vann (50 ml) og EtOAc (50 ml) tilsatt. Organiske og vandige lag ble deretter separert og den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). Organiske lag ble samlet,
- 10 tørket over MgSO_4 og konsentrert, hvilket ga en rest som ble anvendt i neste trinn etter rensning.

trinn b

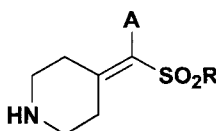
- 15 Residuet (200 mg) oppnådd i foregående trinn ble oppløst i en løsning av 1-kloretylklorformiat (1 ml) i metylenklorid (20 ml) og reaksjonsblandingen ble tilbaketilbakekokt i 12 timer. Fjerning av løsningsmidler under vakuum ga et residuum.

trinn c

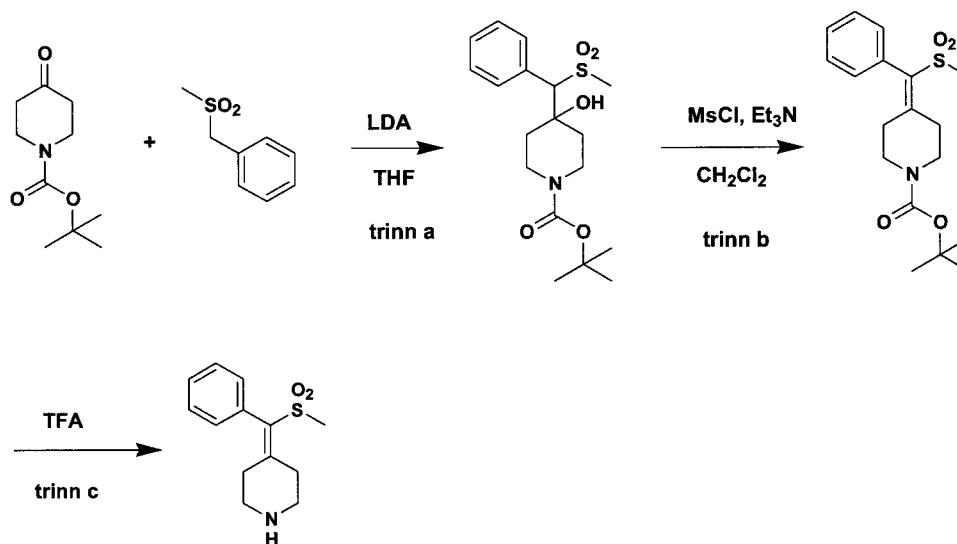
- 20 Det oppnådde residuet i trinn b ble oppløst i TFA (2 ml) ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble holdt under omrøring i 12 timer. Den følgende konsentrasjon under vakuum ga et residuum som ble anvendt i videre reaksjoner uten rensning.

25

Metode I-I: Fremstilling av mellomprodukter med den følgende sub-struktur



Metode-eksempel 10 - Fremstilling av mellomprodukt H-W-004



trinn a

10 En løsning av LDA (2M i THF, 13,8 ml) i THF (20 ml) ble satt dråpevis til en løsning av benzyl-metylsulfon (4,27 g) i THF (25 ml) ved -30°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -30°C i én time før N-Boc-4-piperidon (5 g) i THF (20 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter én og en halv time ble reaksjonen stanset med 1N HCl (28 ml). Løsningen ble ekstrahert med eter (3 x 100 ml). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, konsentrert for å gi en rest som ble anvendt i trinn b

15 uten rensning.

trinn b

20 MsCl (8 ml) ble satt til en is-avkjølt løsning av det oppnådde residuet i trinn a og trietylamin (20 ml) i metylenklorid (150 ml) over 15 minutter. Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakebøiling i tre timer. Etter at løsningsmidler var fjernet under vakuum ble mettet NaHCO₃-løsning (150 ml) tilsatt og det vandige lag ble ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over

MgSO₄, og konsentrert for å gi et residuum som ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi, hvilket ga det ønskede produkt (3,1 g).

trinn c

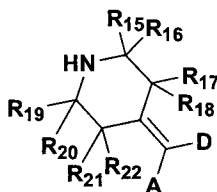
5

Produktet oppnådd i trinn b (2 g) ble oppløst i TFA (10 ml) og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i én time. Etter at løsningsmidler var fjernet under vakuum ble mettet NaHCO₃-løsning tilsatt for å regulere pH til 8. Det vandige laget ble ekstrahert med eter (3 x 50 ml). Etter at pH i vannløsningen var regulert til 10 ble det vandige laget videre ekstrahert med metylenklorid (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, og konsentrert for å gi et residuum (1,4 g) som ble anvendt i videre reaksjoner uten rensning.

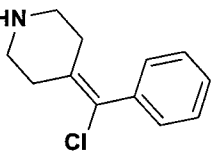
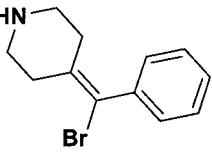
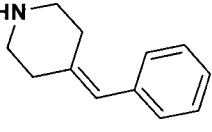
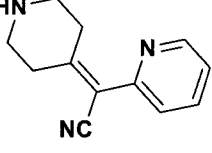
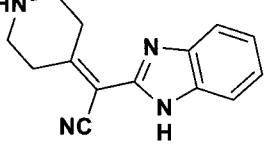
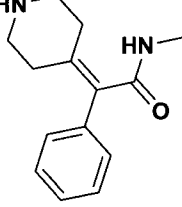
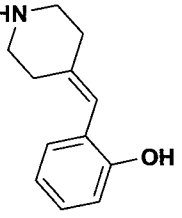
10

Karakterisering av mellomproduktene med den følgende sub-struktur:

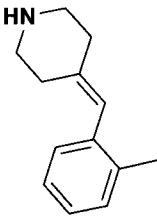
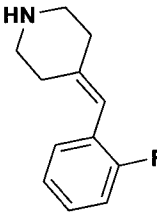
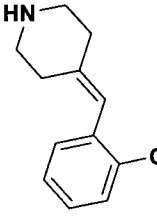
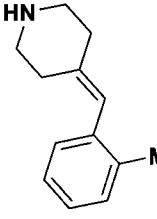
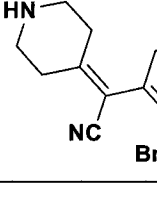
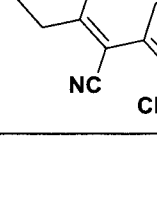
15



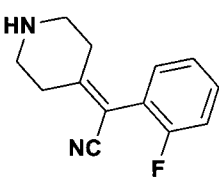
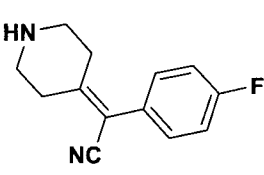
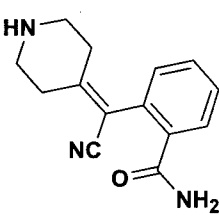
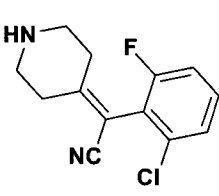
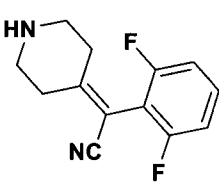
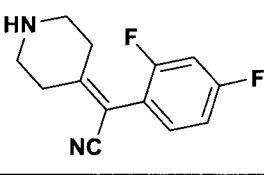
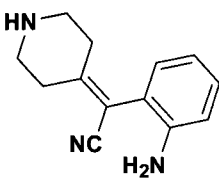
Forb. nr.	Struktur	Metode an-vendt	MS (M+H) ⁺ Beregnet.	MS (M+H) ⁺ Observ. og retensjonstid
H-W-a		I-A	199,12	199,15 Rf = 0,88 min (kolonne C)
H-W-b		I-B	250,16	250,27 Rf = 1,35 min (kolonne C)

H-W-c		I-C	208,09	208,19 Rf = 1,34 min (kolonne C)
H-W-d		I-D	252,04	252,15 Rf = 1,31 min (kolonne C)
H-W-e		*		
H-W-f		I-A	200,12	200,11 Rf = 0,41 min (kolonne L)
H-W-g		I-A	239,13	239,11 Rf = 0,60 min (kolonne L)
H-W-h		I-A (LDA anvendt som base)	231,15	231,15 Rf = 0,71 min (kolonne L)
H-W-i		I-C	190,12	190,13 Rf = 0,80 min (kolonne L)

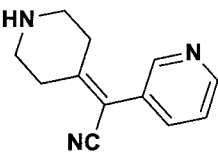
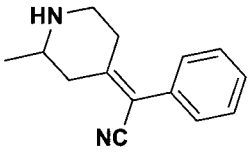
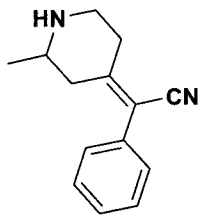
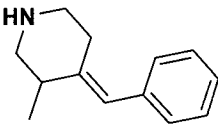
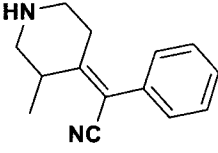
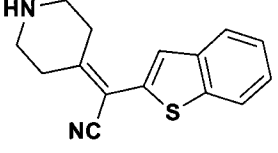
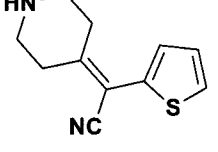
145

H-W-j		I-C eller I-F	188,14	188,18 Rf = 1,18 min (kolonne L)
H-W-k		I-F	192,12	192,17 Rf = 1,03 min (kolonne L)
H-W-l		I-F	208,09	208,13 Rf = 1,18 min (kolonne L)
H-W-m		I-C eller I-F	188,14	188,16 Rf = 1,17 min (kolonne L)
H-W-n		I-A	277,03	277,06 Rf = 1,01 min (kolonne L)
H-W-o		I-A	233,08	233,10 Rf = 0,97 min (kolonne L)

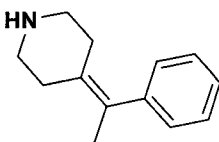
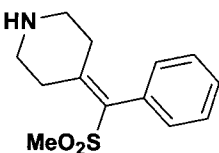
146

H-W-p		I-A	217,11	217,14 Rf = 0,76 min (kolonne L)
H-W-q		I-A	217,11	217,14 Rf = 0,89 min (kolonne L)
H-W-r		I-A	242,13	242,16 Rf = 0,51 min (kolonne L)
H-W-s		I-A	251,08	251,07 Rf = 0,93 min (kolonne L)
H-W-t		I-A	235,10	235,11 Rf = 0,71 min (kolonne L)
H-W-u		I-A	235,10	235,11 Rf = 0,91 min (kolonne L)
H-W-v		I-A	214,13	214,16 Rf = 0,50 min (kolonne L)

147

H-W-w	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-A	200,12	200,20 Rf = 0,38 min (kolonne L)
H-W-x	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem> og  <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-G	213,14	213,24 Rf = 0,83 min (kolonne M)
H-W-y	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-H	188,14	188,12 Rf = 1,15 min (kolonne L)
H-W-z	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-H	213,14	213,14 Rf = 0,97 min (kolonne L)
H-W-001	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-A	255,10	255,09 Rf = 1,13 min (kolonne L)
H-W-002	 <chem>CN1CCCCC1=Cc2ccc(C#N)cc2</chem>	I-A	205,08	205,12 Rf = 0,74 min (kolonne L)

148

H-W-003		I-E	188,14	188,38 Rf = 1,53 min (kolonne G)
H-W-004		I-I	252,11	252,20 Rf = 0,53 min (kolonne M)

*Forbindelsen ble fremstilt ved fjerning av tBoc-beskyttelsesgruppen

fra kommersielt tilgjengelig N-BOC-4-FENYLMETYLEN-PIPERIDIN

som kan anskaffes fra Arch Corporation, New Brunswick, NJ. Alternativt er

5 fremstilling av enten den frie basen eller hydrokloridsaltet beskrevet i patent-litteratur:

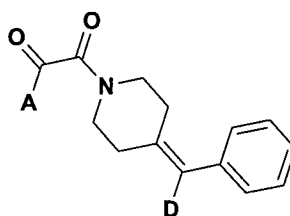
Free base: Fujita, Kazushi; Murata, Shinobu; Kawakami, Hajime, 1999, JP 11001481 A2

Hydrokloridsalt: Kato, Kaneyoshi; Terauchi, Jun; Suzuki, Nobuhiro; Takekawa, Shiro.

PCT Int. søkn. (2001), WO 0125228 A1.

10

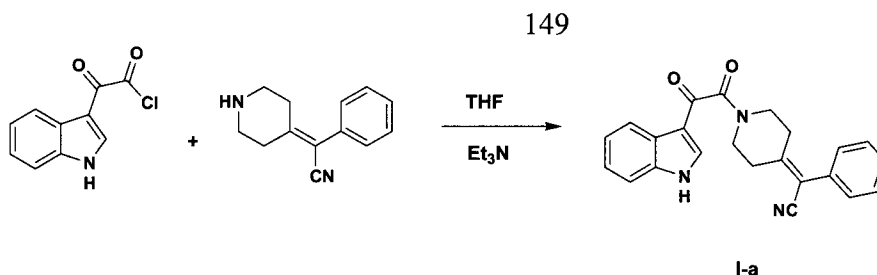
B. Generell prosedyre for fremstilling av sluttproduktene med den følgende substruktur:



15

Metode F-A: Fremstilling av strukturer i krav I fra acylklorid

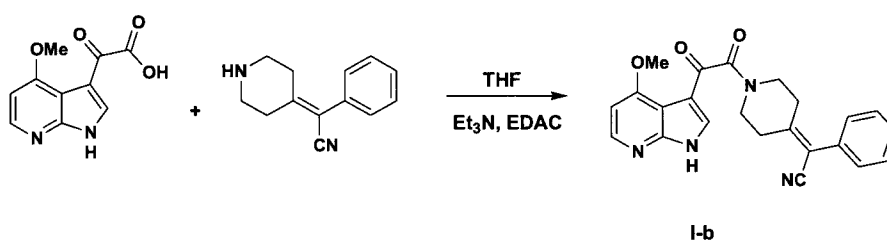
Eksempel 1 - Fremstilling av forbindelse I-a



Mellomprodukt **H-W-a** (160 mg, rå) og indol-3-glyoksylylklorid (100 mg) ble oppløst i en blandet løsning av THF (10 ml) og trietylamin (1 ml). Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i 11 timer ble løsningsmidler fjernet under vakuum og residuet ble rensset ved anvendelse av Shimadzu automatisert preparativ HPLC system, hvilket ga forbindelse **I-a** (6,3 mg).

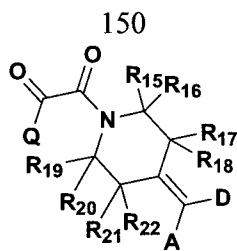
Metode F-B: Fremstilling av strukturer i krav I fra syre

Eksempel 2 - Fremstilling av forbindelse I-b



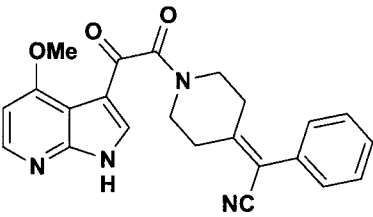
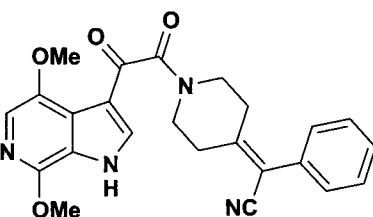
Mellomprodukt **H-W-a** (235 mg, rå), 7-azaindol-3-glyoksylylsyre (200 mg, Wang et al, U.S. 6476034 (WO 01/62255) referanse 94) og EDAC (280 mg) ble oppløst i en blandet løsning av THF (10 ml) og trietylamin (1 ml). Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i 11 timer ble løsningsmidler fjernet under vakuum og residuet ble rensset ved anvendelse av Shimadzu automatisert preparativ HPLC system, hvilket ga forbindelse **I-b** (2,9 mg).

Karakterisering av de endelige forbindelser med formel I med den følgende formel:

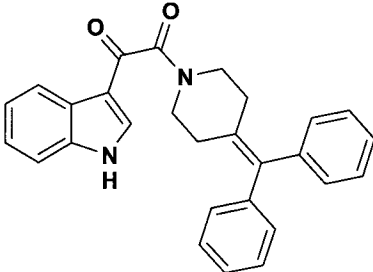
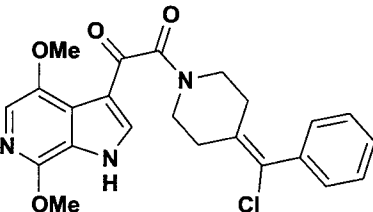


Forb. nr.	Struktur	Metode anvendt	MS (M+H) ⁺ be- regnet.	MS (M+H) ⁺ Observ. og retensjonstid og NMR
Ia Eksempel 1	 <chem>O=C1C(=O)N2CCCC(C2=C1c3ccccc3)C#N</chem>	F-A	370,16	370,33 min Rf = 1,63 min (kolonne C)

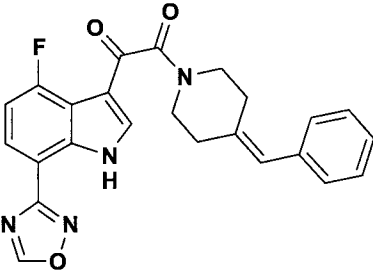
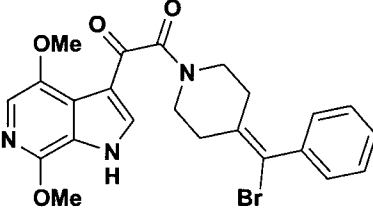
151

Ib Eksempel 2		F-B	401,16	401,23 R_f = 1,40 min (kolonne K) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 3,95 (s, 1,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,81 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 3,64 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 3,54 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 3,37 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 2,87 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 2,72 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 2,55 (t, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 2,44 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz)
Ic Eksempel 3		F-B	431,17	431,12 R_f = 1,57 min (kolonne K)

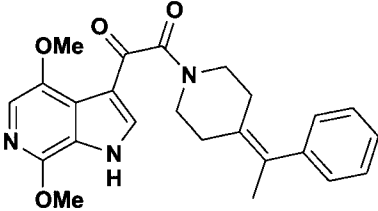
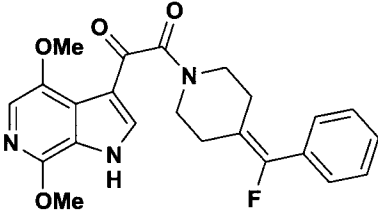
152

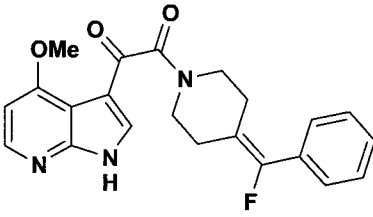
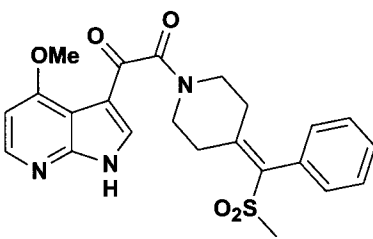
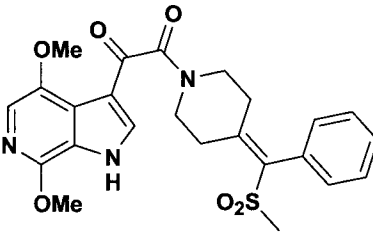
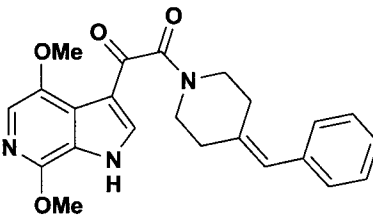
Id Eksempel 4		F-A	421,19	421,34 Rf = 2,17 min (kolonne J) ¹ H NMR (500 MHz,) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37 - 7,08 (m, 12H), 3,68 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,40 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,24 (t, 2H, J = 5,5 Hz)
Ie Eksempel 5		F-B	440,14	440,10 Rf = 1,82 min (kolonne L)

153

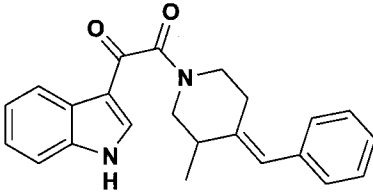
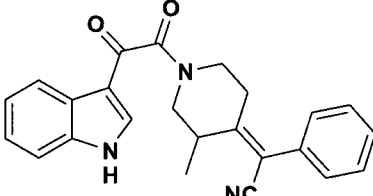
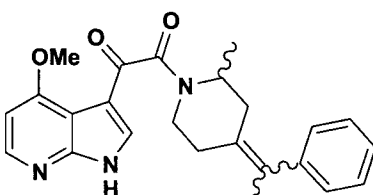
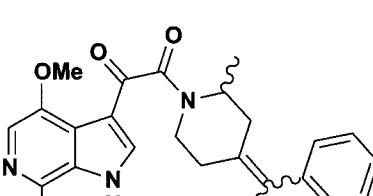
If Eksempel 6		F-A (ⁱPr₂NEt anvendt, Start% B = 20, Gradient Tid = 8 min, Strømn. hastighed = 40 ml/min, kolonne Xterra MS C-18 5 uM 30 x 100 mm)	431,44	431,09 Rf = 2,53 min (kolonne G Gradient Time = 3 min Strømningshastighed = 4 ml/min)
Ig Eksempel 7		F-B	484,09	483,98 Rf = 1,83 min (kolonne L)

154

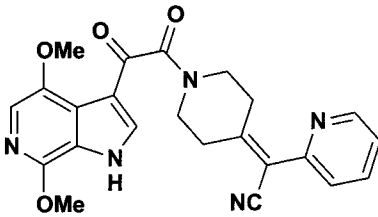
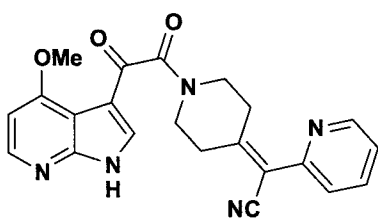
Ih Eksempel 8		F-B	420,19	420,17 Rf = 1,74 min (kolonne G) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (ss, 1H), 7,24 (m, 6H), 4,12 (s, 3H), 3,77 - 2,14 (m, 8H), 1,98 (ss, 3H)
Ii Eksempel 9		F-B	424,17	424,11 Rf = 1,69 min (kolonne G) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, 1H, J = 10,0Hz), 7,31 (m, 6H), 4,37 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,76 - 2,38 (m, 8H)

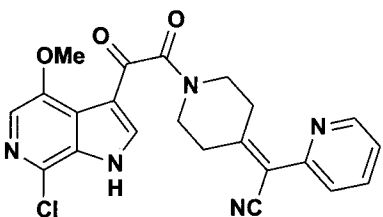
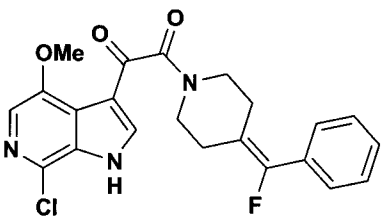
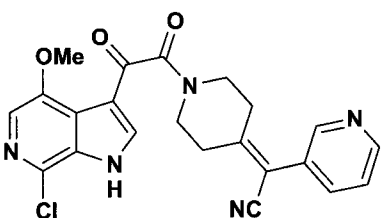
Ij Eksempel 10		F-B	394,16	394,12 Rf = 1,50 min (kolonne G) ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) <u>δ</u> 8,50 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,39 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,80 - 2,40 (m, 8H)
Ik Eksempel 11		F-B	454,14	454,09 Rf = 1,50 min (kolonne L)
Il Eksempel 12		F-B	484,15	454,21 Rf = 1,19 min (kolonne L)
Im Eksempel 13		F-B	406,18	406,28 Rf = 1,69 min (kolonne L)

156

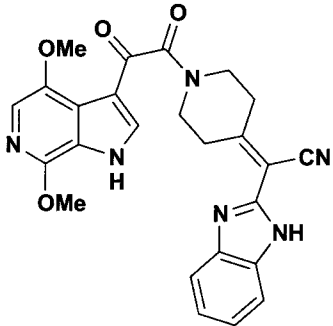
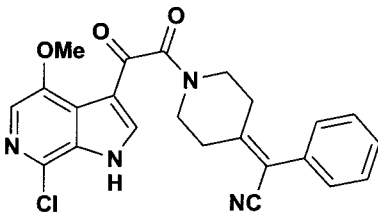
I Eksempel 14		F-B	381,16 (M+Na) ⁺	381,47 Rf = 1,97 min (kolonne C)
Io Eksempel 15		F-B	406,15 (M+Na) ⁺	406,47 Rf = 1,65 min (kolonne C)
Ip Eksempel 16		F-B	415,18	415,12 Rf = 1,38 min (kolonne L)
Iq Eksempel 17		F-B	445,19	445,54 Rf = 1,22 min (kolonne L)

157

Er Eksempel 18		F-B	432,17	432,10 Rf = 1,10 min (kolonne G) ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,78 - 2,71 (m, 8H)
It Eksempel 19		F-B	402,16	402,08 Rf = 0,91 min (kolonne G)

Iu Eksempel 20		F-B	436,12	436,07 Rf = 1,16 min (kolonne G) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, 1/2H, J = 7,5Hz), 8,62 (d, 1/2H, J = 7,5Hz), 8,34 (s, 1/2H), 8,31 (s, 1/2H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0Hz), 7,63 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 - 2,73 (m, 8H)
Iv Eksempel 21		F-B	428,12	428,05 Rf = 1,72 min (kolonne G)
Iw Eksempel 22		F-B	436,12	436,13 Rf = 0,98 min (kolonne L)

159

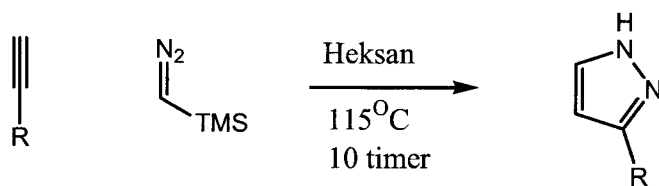
Ix Eksempel 23		F-B	471,18	471,48 Rf = 1,18 min (kolonne C)
Iy Eksempel 24		F-B	435,12	435,13 Rf = 1,54 min (kolonne L)

Generelle prosedyrer for fremstilling av pyrazoler

3-substituerte pyrazoler kan fremstilles *via* de følgende ruter:

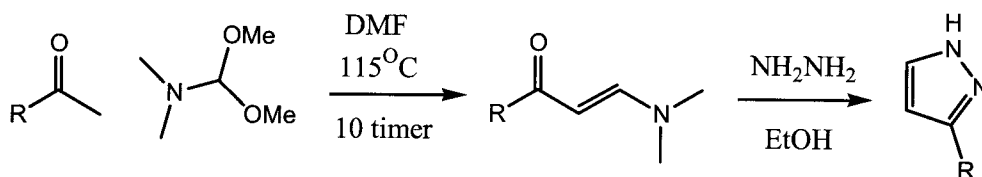
5

Rute P-A



10

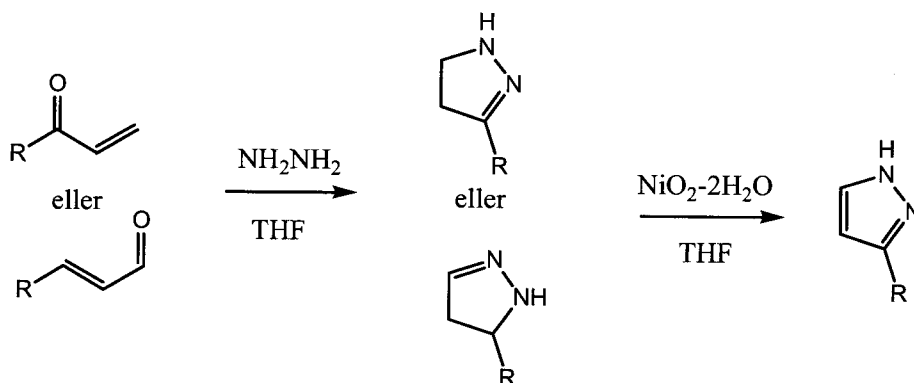
Alkyn (1 ekv.) ble oppløst i en 2M løsning av diazometan (5-10 ekv.) i heksan og den resulterende blanding ble oppvarmet til 110-115°C i 12 timer. Etter at reaksjonsblandingen var behandlet med MeOH, ga fjerning av løsningsmidler en rest som ble anvendt i neste trinn uten noen rensning.

Rute P-B

5 Metylketon (1 ekv.) ble satt til en løsning av dimetoksy-DMF (5-10 ekv.) i DMF og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 110-115°C i 12 timer.

Løsningsmidlene ble deretter fjernet under vakuum for å gi en rest.

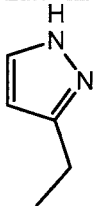
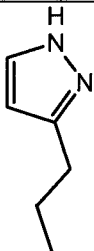
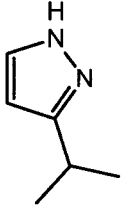
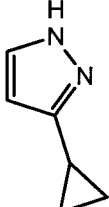
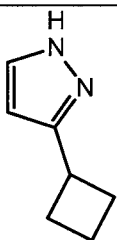
Residuet ovenfor ble blandet med hydrazin (5-10 ekv.) i etanol og reaksjonsblandingens ble holdt under tilbakeløpsbehandling i 12 timer. Fjerning av
10 løsningsmidler i vakuum ga et residuum, som ble anvendt for videre reaksjoner uten rensning.

Rute P-C

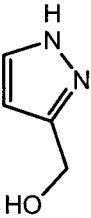
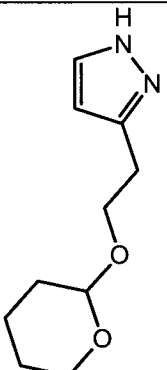
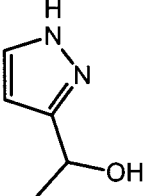
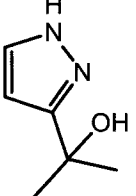
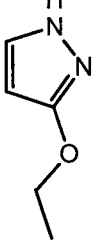
15

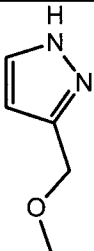
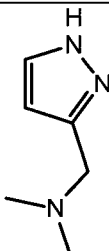
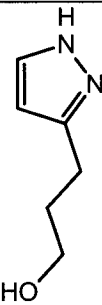
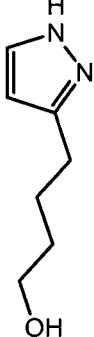
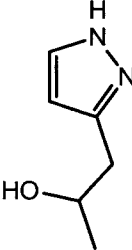
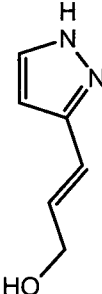
Hydrazin (10-20 ekv.) ble tilsatt til en løsning av alkenon eller alkenal (1 ekv.) i THF og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 110-115°C i 12 timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble et overskudd av NiO₂·2H₂O (5-10 ekv.)
20 deretter satt til reaksjonsblandingens og reaksjonsblandingens ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 12 timer. Uoppløselige materialer ble deretter filtrert fra og konsentrasjon under vakuum ga et residuum som ble anvendt i videre reaksjoner uten rensning.

Tabell XX Fremstilling av pyrazoler

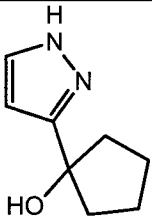
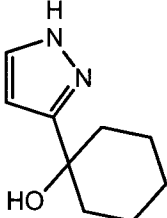
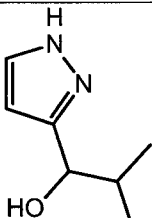
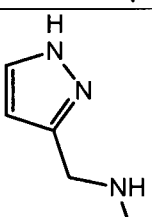
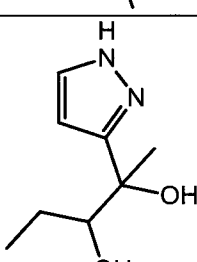
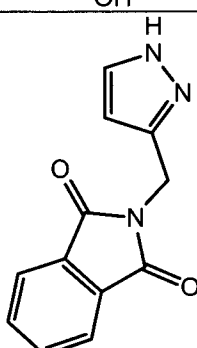
Forbindelse [#]	Struktur	Metode anvendt	HPLC R _f (kolonne) / MS (M+H) ⁺ eller (M+Na) ⁺
Pyrazol-001		P-A	0,35 min (kolonne L)
Pyrazol-002		P-A	0,59 min (kolonne L)
Pyrazol-003		P-A	1,07 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 139,12 Funnet 139,18
Pyrazol-004		P-A, P-B, P-C	0,53 min (kolonne L)
Pyrazol-005		P-B	0,48 min (kolonne L)
Pyrazol-006		P-A	0,63 min (kolonne L)

162

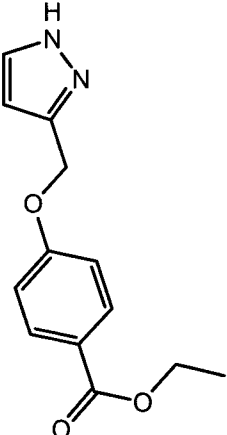
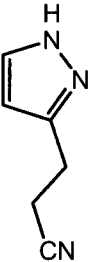
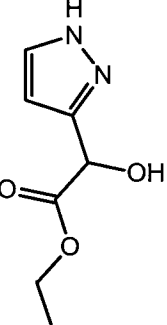
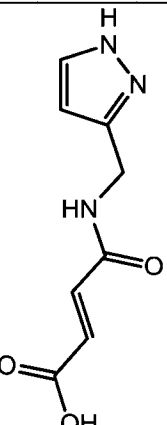
Pyrazol-007		P-A	0,21 min (kolonne G)
Pyrazol-008		P-A	0,81 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 197,13 Funnet 197,18
Pyrazol-009		P-A	
Pyrazol-010		P-A	0,34 min (kolonne L)
Pyrazol-011		P-A	0,47 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 155,08 Funnet 155,06
Pyrazol-012		P-A	0,38 min (kolonne G)

Pyrazol-013		P-A	
Pyrazol-014		P-A	
Pyrazol-015		P-A	0,26 min (kolonne L) / MS (M+Na) ⁺ : Ber. 149,07 Funnet 149,11
Pyrazol-016		P-A	0,31 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 141,10 Funnet 141,17
Pyrazol-017		P-A	0,27 min (kolonne L) / MS (M+Na) ⁺ : Ber. 149,07 Funnet 149,13
Pyrazol-018		P-A	0,22 min (kolonne L)

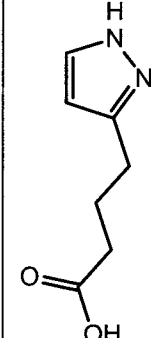
164

Pyrazol-019		P-A	0,61 min (kolonne L) / MS (M+Na) ⁺ : Ber. 175,08 Funnet 175,14
Pyraozle-020		P-A	0,79 min (kolonne L) / MS (M+Na) ⁺ : Ber. 189,10 Funnet 189,17
Pyrazol-021		P-A	0,59 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 141,10 Funnet 141,18
Pyrazol-022		P-A	0,22 (kolonne L)
Pyrazol-023		P-A	0,34 min (kolonne L) / MS (M+Na) ⁺ : Ber. 193,10 Funnet 193,14
Pyrazol-024		P-A	1,05 min (kolonne L) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 228,08 Funnet 228,14

165

Pyrazol-025		P-A	1,43 min (kolonne G) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 247,11 Funnet 247,18
Pyrazol-026		P-A	0,25 min (kolonne G)
Pyrazol-027		P-A	0,36 min (kolonne G) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 171,08 Funnet 171,13
Pyrazol-028		P-A	0,93 min (kolonne G)

166

Pyrazol-029		P-A	0,29 min (kolonne G) / MS (M+H) ⁺ : Ber. 155,08 Funnet 155,14
-------------	---	-----	--

Generell prosedyre for å kryssbinde N-nitrogen av N-inneholdende heterocykliske grupper (f.eks. triazol, pyrazol og imidazol, etc) med azaindol- eller indol-halogenider

5

Metode G-A: for N-inneholdende heterocykliske grupper med smeltepunkter lavere enn eller lik 160°C

Indol- eller azaindol-halogenid (30 mg, 1 ekv.), triazol eller pyrazol eller
 10 imidazol (3 - 20 ekv.), Cu (0,1 - 1 ekv.) og K₂CO₃ (2 - 5 ekv.) ble samlet i et lukket rør som ble avgasset før lukking. Blandingen ble oppvarmet til 160°C i 4 - 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen tilsatt MeOH (14 ml) og diklormetan (7 ml). Etter filtrering ble filtratet konsentrert, hvilket ga en rest som ble rensset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system for å gi den ønskede forbindelse.

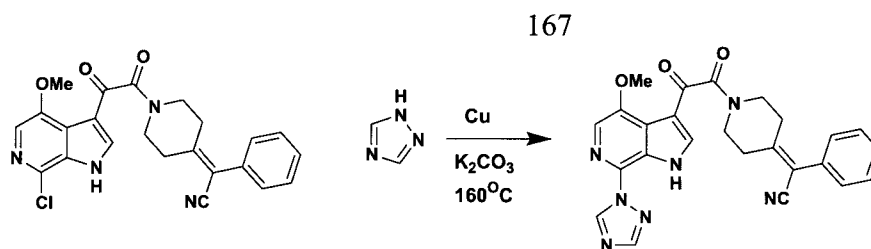
15

Metode G-B: for N-inneholdende heterocykliske grupper med smeltepunkter lavere eller høyere enn eller lik 160°C

Substituert pyrazol, imidazol eller triazol (> 3 ekv.) ble blandet med et
 20 overskudd av HMDS (> eller = 10 ekv.) eller TMS-Cl (> eller = 10 ekv.). Etter at den resulterende blandingen var oppvarmet til 140°C i 4 - 16 timer ble HMDS eller TMS-Cl fjernet i vakuum og residuet ble kombinert med indol- eller azaindol- halogenid, under betingelsene beskrevet i Metode G-A for å gi ønskede produkter.

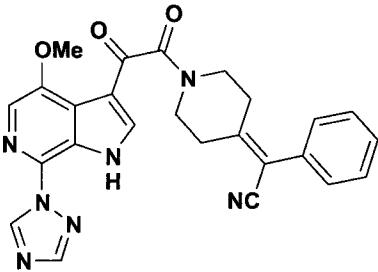
25

EKSEMPEL 25 FREMSTILLING AV PRODUKT I-N-001



Forbindelse **Iy** 100 mg), triazol (470 mg), Cu (28 mg.) og K₂CO₃ (60 mg) ble samlet i et lukket rør som ble avgasset før lukking. Blandingen ble oppvarmet til 160°C i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen tilsatt MeOH (30 ml) og diklormetan (20 ml). Etter filtrering ble filtratet konsentrert, hvilket ga et residuum som ble renset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system for å gi den ønskede forbindelse **I-N-001** (18 mg).

Karakterisering av de endelige forbindelser med formel I :

Forb. nr.	Struktur	Metode anvendt	MS (M+H) ⁺ Beregnet .	MS (M+H) ⁺ Observ. og retensjonstid og NMR
I-N-001		G-A	468,18	468,41 R _f = 1,74 min (kolonne G) ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,00Hz), 7,42 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,95 - 2,56 (m, 8H)

5 **Generelle Prosedyrer for å kryssbinde tinn- eller boronsyre-midler med azaindol- eller indol-halogenider (WO-02/062423 publisert 15. august 2003)**

Alle tinn- eller boronsyre-midler beskrevet i WO-02/062423 og dens CIP-søknader er anvendbare for å konstruere Formel I definert i denne søknaden.

10

Kobling med tinn-midler:

Til et lukket rør ble satt indol- eller azaindol-halogenid (20 mg, 1 ekv.), stannyl-middel (1 - 2 ekv.) og Pd(Ph₃P)₄ (0,1 - 1 ekv.) i 1,5 ml dioksan. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110-170°C i 4 - 16 timer (meget kortere tid var nødvendig når reaksjonen ble kjørt i en mikrobølge-reaktor. Etter at blandingen var avkjølt til

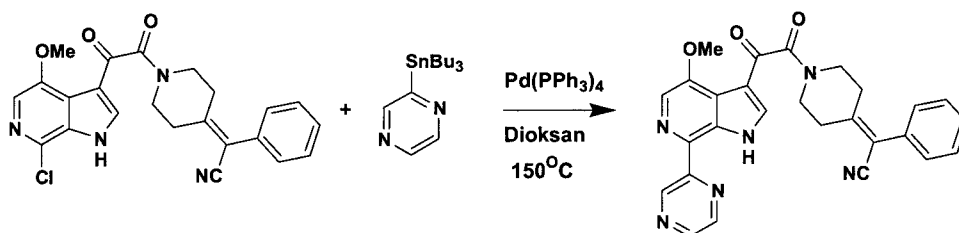
15

169

romtemperatur ble den hellet i 5 ml vann. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (4 x 5 ml). Den samlede ekstrakt ble konsentrert i vakuum, hvilket ga et residuum som ble renset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system, hvilket ga den ønskede forbindelse.

5

EKSEMPEL 26 FREMSTILLING AV EKSEMPEL I-C-001

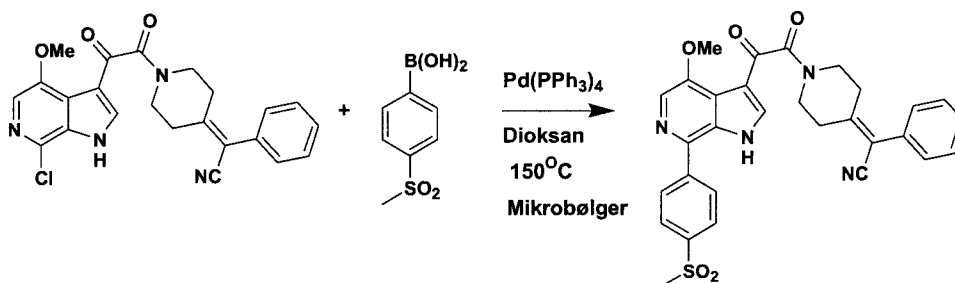


10 Til et lukket rør ble satt forbindelse **Iy** (41 mg), tri-butyltinn-pyrazin (55 mg) og Pd(Ph₃P)₄ (0,3 ekv.) i 3 ml dioksan. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 150°C i 5 timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble den hellet i 5 ml vann. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (4 x 5 ml). Den samlede ekstrakt ble konsentrert i vakuum, hvilket ga en rest som ble renset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert
15 preparativ HPLC system, hvilket ga den ønskede forbindelse **I-C-001** (6 mg).

Kobling med boronsyrer

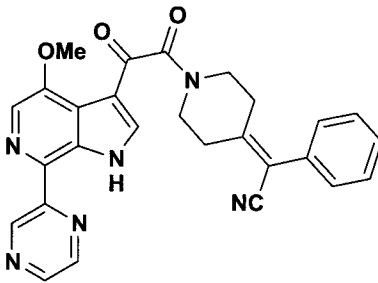
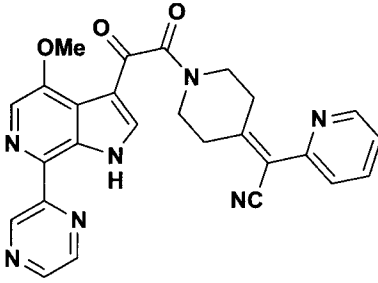
Til et lukket rør ble satt indol- eller azaindol-halogenid (20 mg, 1 ekv.),
20 boronsyre (1 - 5 ekv.), Pd(Ph₃P)₄ (0,1 - 1 ekv.) og K₂CO₃ (2 - 5 ekv.) i 1,5 ml DMF eller dioksan med eller uten 1,5 ml vann. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110-170°C i 4 - 16 timer (meget kortere tid var nødvendig når reaksjonen ble kjørt i en mikrobølge-reaktor). Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble den hellet i 20 ml vann. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (4 x 20 ml). Den samlede ekstrakt
25 ble konsentrert, hvilket ga et residuum som ble renset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system, hvilket ga det ønskede produkt.

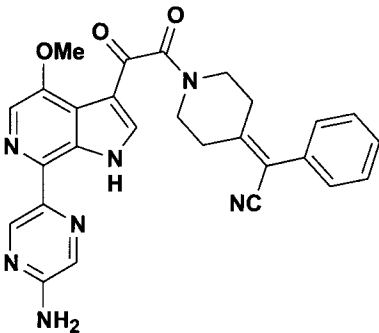
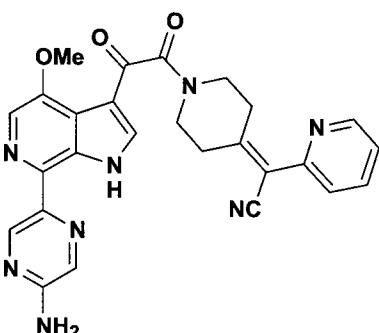
EKSEMPEL 32 FREMSTILLING AV EKSEMPEL I-C-007

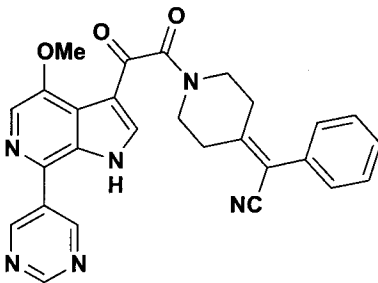
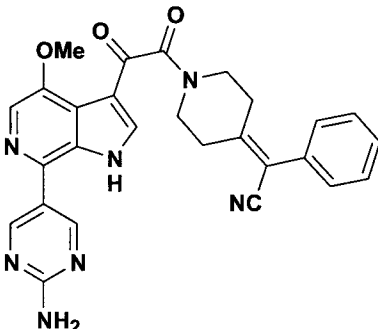
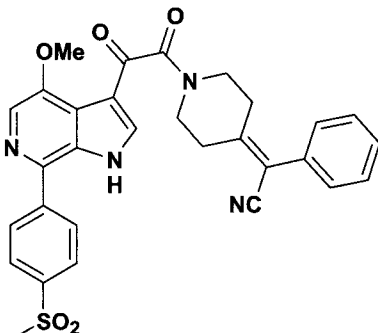


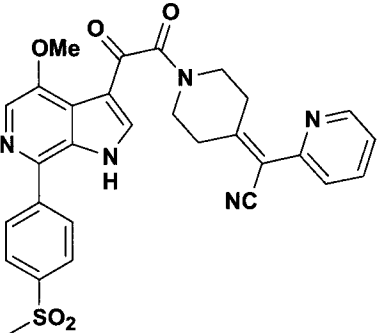
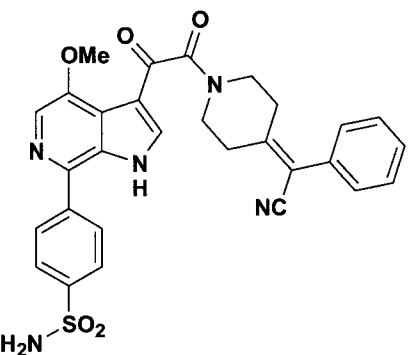
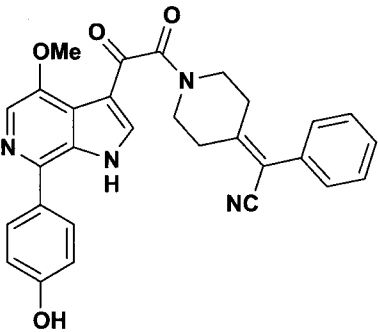
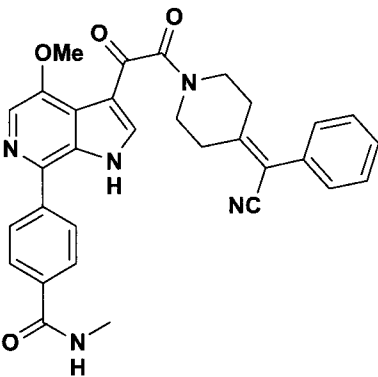
Til et lukket rør ble satt forbindelse **Iy** (30 mg), 4-metylsulfonylfenyl- boronsyre
 5 (42 mg) og $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ (0,3 ekv.) i 3 ml dioksan. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet
 ved 150°C i en mikrobølge-reaktor i 20 minutter. Etter at blandingen var avkjølt til
 romtemperatur ble den hellet i 20 ml vann. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (4 x
 20 ml). Den samlede ekstrakt ble konsentrert, hvilket ga et residuum som ble rensset
 ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system, hvilket ga det
 10 ønskede produkt **I-C-007** (5 mg).

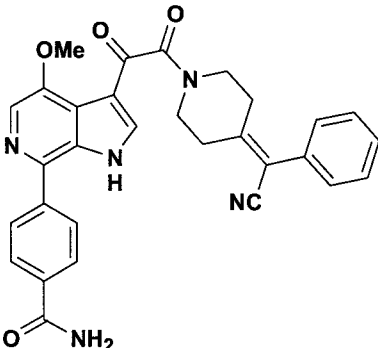
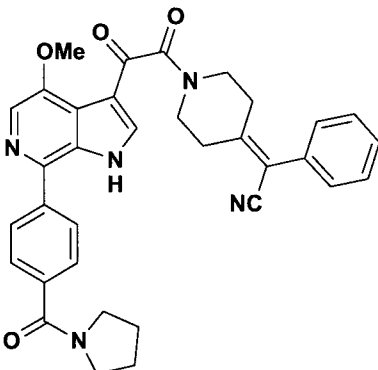
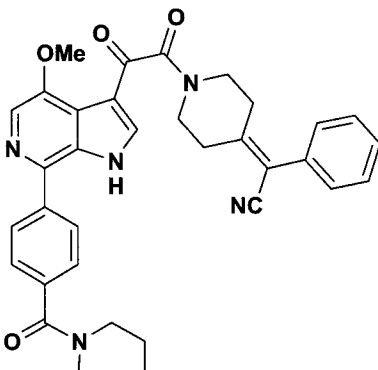
Karakterisering av de endelige forbindelser med formel I:

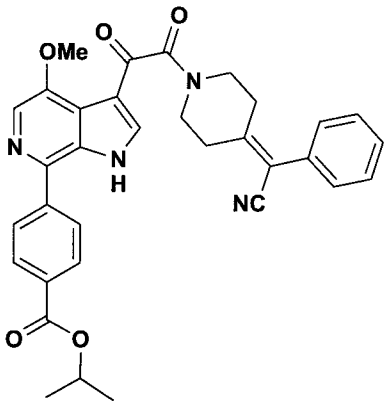
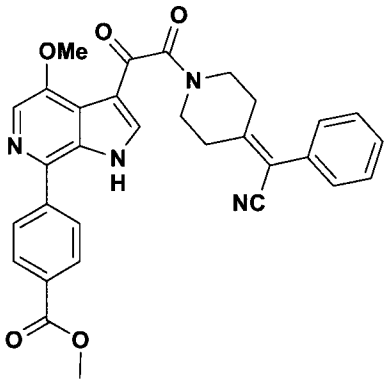
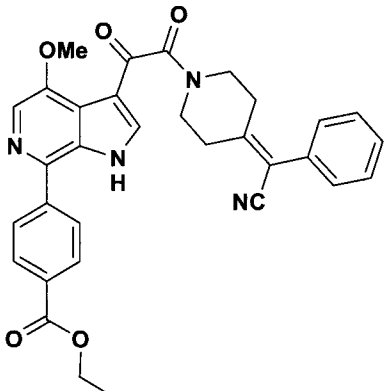
Forb. nr	Struktur	MS (M+H) ⁺ Beregnet	MS (M+H) ⁺ Observ. Og Retensjonstid og NMR
I-C-001 Eks. 26		479,18	479,21 Rf = 1,56 min (kolonne G) ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,80 (d, 1H, J = 6,5Hz), 8,58 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,5Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,30 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,96 - 2,60 (m, 8H)
I-C-002 Eks. 27		480,18	480,14 Rf = 1,25 min (kolonne G) ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 2,70 (m, 8H)

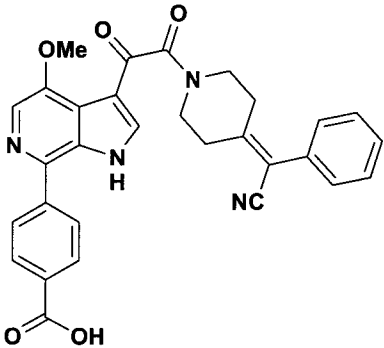
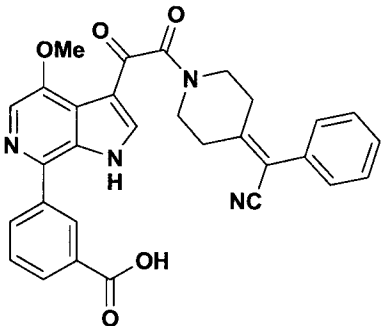
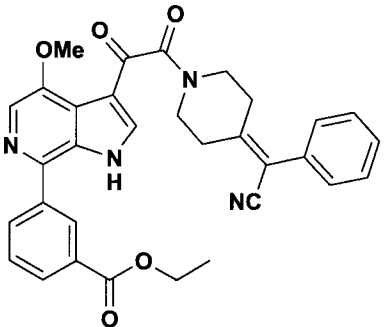
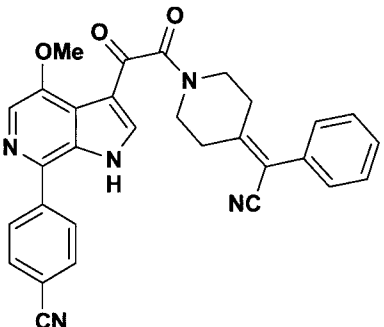
I-C-003 Eks. 28		494,19	494,50 Rf = 1,38 min (kolonne C) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)
I-C-004 Eks. 29		495,18	495,41 Rf = 1,20 min (kolonne J) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)

I-C-005 Eks. 30		479,18	479,49 R_f = 1,33 min (kolonne C) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)
I-C-006 Eks. 31		494,19	494,46 R_f = 1,29 min (kolonne C)
I-C-007 Eks. 32		555,17	555,21 R_f = 1,34 min (kolonne C)

I-C-008 Eks. 33		556,17	556,18 Rf = 0,99 min (kolonne G)
I-C-009 Eks. 34		556,17	556,50 Rf = 1,27 min (kolonne C)
I-C-010 Eks. 35		493,19	493,53 Rf = 1,29 min (kolonne C)
I-C-011 Eks. 36		534,12	534,57 Rf = 1,31 min (kolonne C)

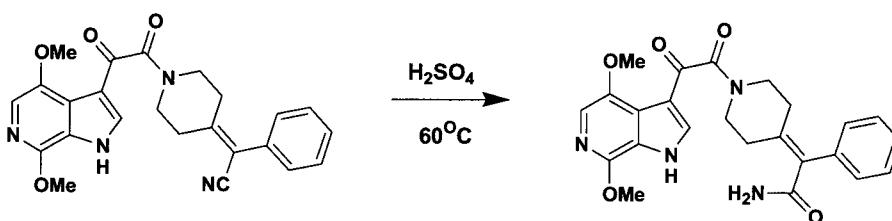
I-C-012 Eks. 37		520,20	520,33 Rf = 520,33 min (kolonne L)
I-C-013 Eks. 38		574,25	574,30 Rf = 1,41 min (kolonne L)
I-C-014 Eks. 39		588,26	588,38 Rf = 1,46 min (kolonne L)

I-C-015 Eks. 40		563,23	563,31 Rf = 1,53 min (kolonne L)
I-C-016 Eks. 41		535,20	535,58 Rf = 1,42 min (kolonne C)
I-C-017 Eks. 42		549,21	549,27 Rf = 1,51 min (kolonne L)

I-C-018 Eks. 43		521,18	521,51 Rf = 1,36 min (kolonne C)
I-C-019 Eks. 44		521,18	521,22 Rf = 1,34 min (kolonne L)
I-C-020 Eks. 45		549,21	549,48 Rf = 1,74 min (kolonne C)
I-C-021 Eks. 46		502,19	502,20 Rf = 1,37 min (kolonne L)

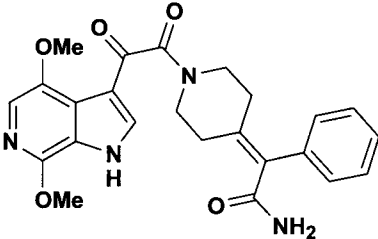
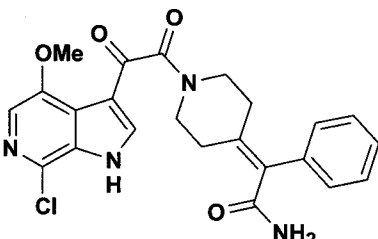
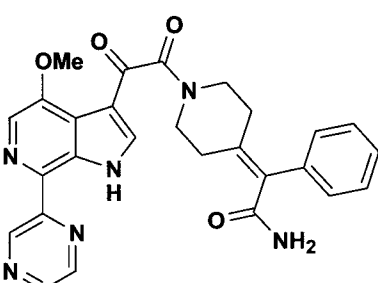
Generell prosedyre for hydrolyse av CN til amid

Nitril-derivat (40 mg) ble oppløst i 0,1 ml konsentrert H_2SO_4 og reaksjonen ble oppvarmet til 40 - 100°C i 1 - 12 timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble den fortynnet med vann (10 ml) og metanol (10 ml). En mettet løsning av NaHCO_3 ble tilsatt for å regulere pH til 5. Deretter ble løsningsmidler fjernet under vakuum, hvilket ga en rest som ble rensset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system for å gi den ønskede forbindelse.

Eksempel 47 Fremstilling av Eksempel I-A-001

Forbindelse **Ic** (40 mg) ble oppløst i 0,1 ml konsentrert H_2SO_4 og reaksjonen ble oppvarmet til 60°C i tre timer. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur ble den fortynnet med vann (10 ml) og metanol (10 ml). En mettet løsning av NaHCO_3 ble tilsatt for å regulere pH til 5. Deretter ble løsningsmidler fjernet under vakuum, hvilket ga en rest som ble rensset ved anvendelse av et Shimadzu automatisert preparativ HPLC system for å gi den ønskede forbindelse **I-A-001** (1,2 mg).

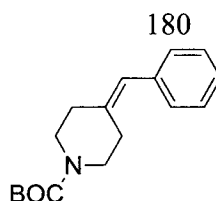
Karakterisering av de endelige forbindelser med formel I:

Forb. nr.	Struktur	MS (M+H) ⁺ Beregnet	MS (M+H) ⁺ Observ. og Retensjonstid og NMR
I-A-001 Eks. 47		449,18	449,52 Rf = 1,31 min (kolonne C)
I-A-002 Eks. 48		453,13	453,14 Rf = 1,32 min (kolonne G)
I-A-003 Eks. 49		497,19	497,23 Rf = 1,39 min (kolonne G)

Syntese av ytterligere vinylpiperidin-mellomprodukter

5

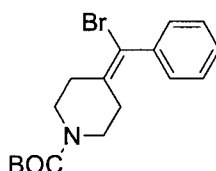
Fremstilling av 4-(1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



Til en suspensjon av benzyltrifenylfosfoniumklorid (2,24 g, 5,76 mmol) ble satt n-BuLi (2,3M i heksaner, 3,0 ml, 6,9 mmol) ved 0°C. Blandingen ble omrørt i 30 min, hvorefter den var blitt en dyprød løsning. Til dette ble satt N-Boc-4-piperidon (0,748 g, 6,05 mmol) og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonen ble stanset med NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc (X2). De samlede organiske lag ble vasket, (H₂O, saltvann) og tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble renset ved "flash" kromatografi (SiO₂/heksan-etOAc, 4:1), hvilket ga produktet (1,41 g, 90%) som en fargeløs væske som stivnet ved henstand:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,29, (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,32 (app t, J = 5,3, 5,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

15 Fremstilling av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



Til en løsning av 4-(1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (30,0 g, 0,11 mol) i CHCl₃ (300 ml) inneholdende K₂CO₃ (22,5 g, 0,16 mol) ble satt en løsning av Br₂ (5,9 ml, 0,16 mol) i CHCl₃ (50 ml) ved 0°C over 1 time. Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter ble den fortynnet med vann, lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med CH₂Cl₂. De samlede organiske lag ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble oppløst i MeOH (300 ml) og en løsning av NaOH (75 g, 1,88 mol) i H₂O (250 ml) ble langsomt tilsatt, fulgt av ytterligere 100 ml MeOH for å opprettholde homogenitet. Blandingen ble oppvarmet ved 40°C i 4 timer og deretter ble mesteparten av MeOH fjernet i vakuum

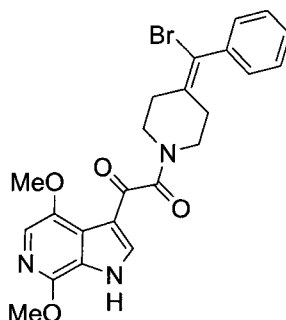
181

og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (X3). De samlede organiske lag ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble rensset ved "flash" kromatografi (SiO₂/heksan-EtOAc, 4:1), hvilket ga produktet (36,2 g, 94%) som et gul-oransje fast stoff:

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 3,56 (tilsynelatende t, J = 5,9, 5,5 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

Eksempel 48a

- 10 **Fremstilling av 1-[4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:**



- 15 En løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester i 4N HCl-dioksan (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. De flyktige stoffene ble deretter fjernet i vakuum og residuet ble oppløst i CHCl₃ (15 ml). Til denne løsningen ble satt 4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre (0,906 g, 3,37 mmol) og Hünigs base (2,40 ml, 13,8 mmol). Etter 5 min. ble BOPCl (0,950 g, 3,73 mmol) tilsatt som fast stoff og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48
- 20 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter adsorbert direkte på silikagel og rensset ved "flash" kromatografi (SiO₂/EtOAc), hvilket ga tittelforbindelsen (1,101 g, 71%) som et gult, fast stoff:

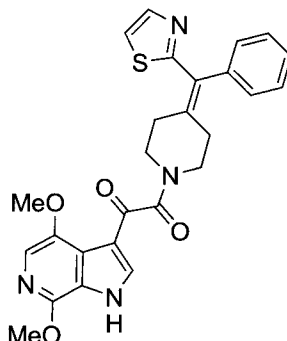
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,98 (d, J= 14,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J= 12,4, 3,0 Hz, 1H), 7,46-7,28 (m, 6H), 3,97 (d, J= 6,6 Hz, 3 H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

LCMS m/e 484, 486 (M+H)⁺.

Eksempel 49a

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(tiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:

5

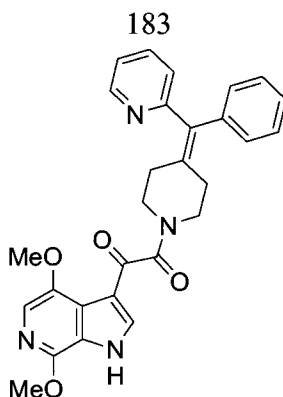


- En blanding av 1-[4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,032 g, 0,066 mmol), 2-(tri-n-butylstannyl)tiazol (0,025 g, 0,066 mmol) og bistrifenyfosfin-palladiumdiklorid (0,001 g, 1 mol%) i THF (4 ml) ble oppvarmet ved 90°C i et lukket rør under Ar i 15 timer. Den avkjølte blandingen ble deretter fortynnet med EtOAc, vasket (1M KF, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga en klar gul olje. Rensning ved preparativ HPLC ga produktet (0,011 g, 34%) som et hvitt, fast stoff:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 3,5, 4,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,76 (d, J = 3,1 Hz, 0,5H), 7,44-7,19 (m, 7H), 4,02 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (tilsynelatende t, 1H), 3,73 (tilsynelatende t, 1H), 3,60 (tilsynelatende t, 1H), 3,47 (tilsynelatende t, 1H), 3,12 (tilsynelatende t, 1H), 3,03 (tilsynelatende t, 1H), 2,41 (tilsynelatende t, 1H), 2,32 (tilsynelatende t, 1H).
- LCMS: m/e 489 (M+H)⁺.

Eksempel 50

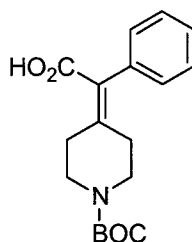
Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:

25



- Til en løsning av 1-[4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,030 g, 0,062 mmol), pyridin-3-boronsyre (0,011 g, 0,093 mmol) i 4 ml DME ble satt 2M natriumkarbonat (0,12 ml, 0,24 mmol) og EtOH (1 ml) og den resulterende blandingen ble avgasset med en strøm av Ar-bobler i 10 min. Til denne blandingen ble satt Pd(dppf)₂Cl₂ (0,003 g, 5 mol%) og reaksjonsblandingene ble oppvarmet med omrøring ved 90°C i 18 timer. Den avkjølte blandingen ble deretter filtrert (C-18 patron og 0,45 µm filter), residuet ble vasket med MeOH og filtratet ble inndampet. Rensning av det gjenværende materiale ved preparativ HPLC ga tittelforbindelsen (0,011 g, 37%) som et lysegrått fast stoff:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,00 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,46-7,18 (m, 6H), 7,12-7,06 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (q, J= 5,1, 5,5 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,43 (m, 2H).
- LCMS: m/e 483 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksylysyre)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester:



20

Til en løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (6,85 g, 19,4 mmol) i 50 ml tørr THF ble satt n-BuLi (1,8M i heksaner, 13,0 ml, 23,4 mmol) ved -78°C under Ar. Blandingene ble omrørt i 20 min, hvorefter CO₂-

184

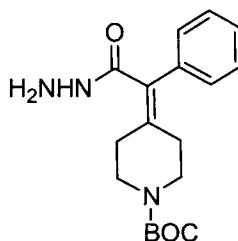
gass (tidligere tørket ved å passeres gjennom et CaCl_2 tørkerør) ble boblet gjennom løsningen i 30 minutter og deretter ble et stort overskudd av fast CO_2 tilsatt.

Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur over 12 timer og ble deretter behandlet med mettet vandig NH_4Cl og den vandige fasen ble vasket med EtOAc. pH i den

5 vandige fasen ble regulert til ca. 2 med 10% HCl og ble deretter ekstrahert med EtOAc (X3) og de samlede organiske faser ble vasket (H_2O , saltvann), tørket (Na_2SO_4) og inndampet. Residuet ble rensset ved "flash" kromatografi (SiO_2 / heksan-etOAc, 4:1), hvilket ga produktet (2,49 g, 40%) som en fargeløs væske som stivnet ved henstand:
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54, (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H),
 10 3,55 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 (M-H^-).

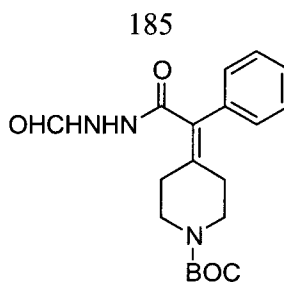
15 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksyhydrazid)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester:**



En blanding av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksylysyre)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (0,153 g, 0,481 mmol), EDCI (0,113 g, 0,590 mmol) og HOBt (g, 0,602
 20 mmol) i DMF (3 ml) ble omrørt i 30 min ved romtemperatur og hydrazinhydrat (1,0 ml) ble tilsatt. Omrøring ble fortsatt i 12 timer og deretter ble blandingen hellet i vann og ekstrahert med EtOAc (X3). De samlede organiske lag ble vasket, (H_2O X5, saltvann) og tørket (Na_2SO_4). Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga en fargeløs olje (147 mg, 92%):

25 LCMS: m/e 330 (M-H^-).

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-formyl)karboksyhydrazid)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester:

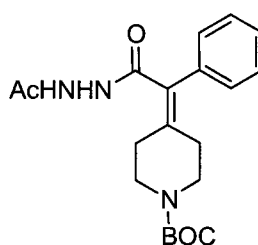


Fremstilt som i det tidligere eksempel, hvilket ga tittelforbindelsen (52% utbytte) som et fargeløst skum:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10,09 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 3H), 3,46 (br m, 2H), 3,32 (br m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,16 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

LCMS: m/e 358 (M-H)⁻.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-acetyl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:

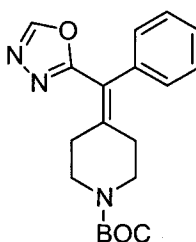


Fremstilt som i det tidligere eksempel, hvilket ga tittelforbindelsen (45% utbytte) som en fargeløs olje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19-8,12 (m, 1H, br), 7,40-7,21 (m, 5H), 3,93 (s, 1H, br) 3,54 (dd, J= 5,3, 5,6 Hz, 2H), 3,39 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 2H), 2,81 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 1H), 2,17 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 1H), 2,08 s, 1H), 2,02, 2,01 (s, 3H), 1,45, 1,44 (s, 9H).

LCMS: m/e 372 (M-H)⁻.

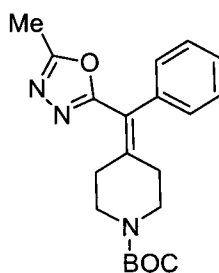
Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



Metode A: Til en suspensjon av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-formyl)-karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,106 g, 0,294 mmol) i CH₃CN (2 ml) ble satt iPr₂NEt (0,30 ml, 1,7 mmol) og PPh₃ (0,137 g, 0,523 mmol), fulgt etter 5 min av
 5 heksakloretan (0,162 g, 0,685 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet ble fordelt med EtOAc-H₂O. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble reekstrahert med EtOAc. De samlede organiske faser ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen
 10 (0,050 g, 50%) som et fargeløst, fast stoff:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,59 (dd, J= 5,6, 5,8 Hz, 2H), 3,43 (dd, J= 5,5, 5,9 Hz, 2H), 2,91 (dd, J= 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,31 (dd, J= 5,8, 5,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).
 LCMS: m/e 342 (M+H)⁺.

15

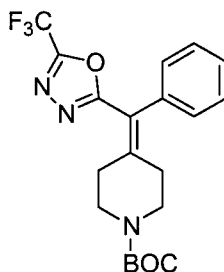
Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



20

Metode B: Til en løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,056 g, 0,169 mmol) og iPr₂NEt (0,20 ml, 1,16 mmol) i CH₃CN (1 ml) ble satt eddiksyreanhydrid (0,02 ml, 0,212 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til denne blandingen ble deretter satt PPh₃ (0,182
 25 g, 0,694 mmol), fulgt av heksakloretan (0,093 g, 0,394 mmol). Blandingen ble omrørt i 12 timer og deretter ble den opparbeidet og rensert som i Metode A ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (0,040 g, 64%) som et fargeløst, fast stoff:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,34 (m, 3H), 7,39-7,23 (m, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,85 (br m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-trifluormetyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



5

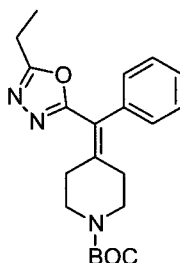
Fremstilt i henhold til metode B, hvilket ga tittelforbindelsen (77% utbytte) som et fargeløst, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 9,42 (s, 9H).

10

Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-etyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:

15



Fremstilt i henhold til metode B og rensed ved "flash" kromatografi (SiO_2 / EtOAc-heksan, 1:1), hvilket ga tittelforbindelsen (68% utbytte) som et fargeløst, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,36 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 5,6, 6,0 Hz, 2H), 2,81 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 1,49 (s 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20

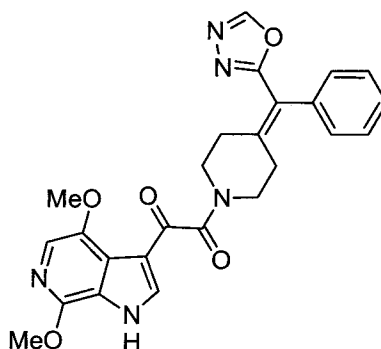
LCMS: m/e 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 51

25

188

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



5

Generell metode: en løsning av 4-[1-fenylmetylen-1-(1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (0,050 g, 0,148 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (1 ml) ble behandlet med TFA (0,25 ml). Etter omrøring av blandingen i 1 time ble løsningsmidlet avdampet i vakuum og residuet ble oppløst i CHCl_3 . Til denne

10 blandingen ble satt 4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yloksoeddiksyre (0,044 g, 0,163 mmol), iPr_2NEt (0,10 ml, 0,57 mmol) og deretter BOPCl (0,049 g, 0,193 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble fordelt med EtOAc- H_2O , den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble reekstrahert med EtOAc (2x). De samlede organiske lag ble vasket (H_2O ,

15 saltvann), tørket (Na_2SO_4) og inndampet. Residuet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,015 g, 21%) som et fargeløst, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (br s, 1H), 8,32, 8,28 (s, 1H), 7,96, 7,93 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,99, 3,98 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 5,2, 5,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 5,3, 5,8 Hz,

20 1H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,6, 5,8 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 2H), 2,41 (dd, J = 5,9, 5,5 Hz, 2H).

LCMS: m/e 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

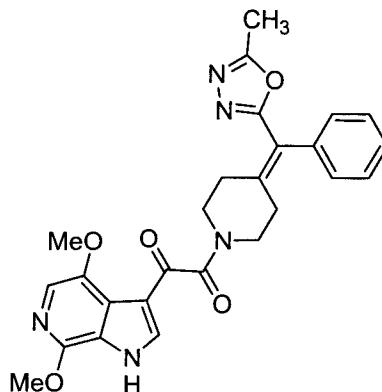
Forbindelser i Eksempler 52-68 ble fremstilt ved en metode analog med den i

25 Eksempel 51.

Eksempel 52

189

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion.



5

Fremstilt som et fargeløst, fast stoff (33% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,5 (br s, 1H), 7,94, 7,91 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 2H), 3,96, 3,95 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 5,9$, 6,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 5,6$, 5,8 Hz, 1H), 3,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), (dd, $J = 5,8$, 5,6 Hz, 1H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,46, 2,43 (s, 3H), 2,38 (dd, $J = 5,6$, 5,8 Hz, 1H).

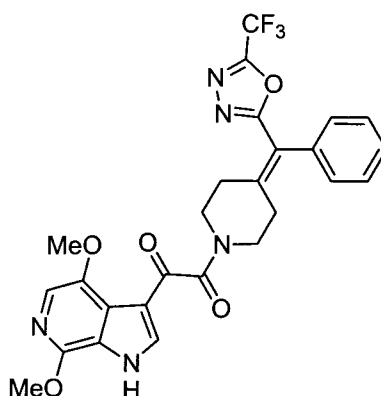
10

LCMS: m/e 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 53

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-trifluormetyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion.

15



Fremstilt i henhold til den generelle metode som et lysegult, fast stoff (77% utbytte):

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (br s, 1H), 8,03, 8,02 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 4,04, 4,03 (s, 3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (dd, $J = 5,8$,

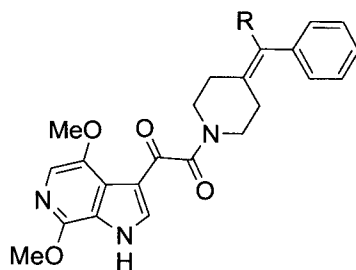
190

6,1 Hz, 1H), 3,66 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,50 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J= 5,6, 6,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J= 5,6, 6,0 Hz, 1H), 2,51 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,44 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 1H).

LCMS: m/e 542 (M+H)⁺.

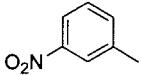
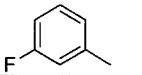
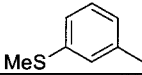
5

TABELL 1: Representative 4,7-dimetoksy-6-azaindol-derivater



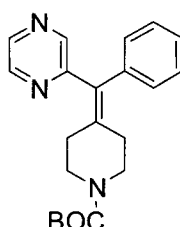
Eksempel	R	LCMS: m/e (M+H) ⁺
54		472
55		502
56		484
57		482
58		512
59		507
60		501
61		473
62		512
63		528
64		500
65		512

191

66		529
67		500
68		528

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(pyrazin-2-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:

5



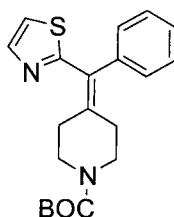
Til en løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,352 g, 1,0 mmol) i 4 ml tørr THF, ved -78°C under Ar, ble dråpevis satt n-butyllitium-løsning (1,6M i heksaner, 0,75 ml, 1,2 mmol). Etter 15 min. ble en løsning av nykondensert ZnCl₂ i 1,2 ml tørr THF tilsatt dråpevis og deretter ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Til denne blandingen ble deretter tilsatt 2-jodpyrazin (0,119 ml, 1,2 mmol) og (Ph₃P)₄Pd (0,058 g, 5 mol%) og reaksjonskaret ble lukket og deretter oppvarmet ved 90°C i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble behandlet med mettet vandig NH₄Cl og deretter ble den fordelt med EtOAc-vann. Den organiske fasen ble vasket (saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga en mørkebrun gummi. "Flash" kromatografi av dette materialet [SiO₂/ 1-2% MeOH-NH₄OH (9:1) i CH₂Cl₂] ga tittelforbindelsen (0,237 g, 68%) som et lysegult, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,16 (m, 5H), 3,51 (m, 4H), 2,44 (tilsynelatende t, 2H), 2,40 (tilsynelatende t, 2H), 1,49 (s, 9H).

LCMS: m/e 352 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(tiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:

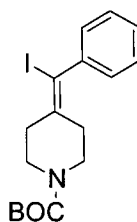
192



En løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,205 g, 0,58 mmol) og 2-(tri-n-butylstannyl)thiazol (0,239 g, 0,64 mmol) i 6 ml tørr DMF ble avgasset med en strøm av Ar-bobler i 10 min. Til denne løsningen ble
 5 satt $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,067 g, 10 mol%) og CuI (0,011 g, 10 mol%) og deretter ble reaksjonskaret lukket og oppvarmet ved 90°C i 18 timer. Den avkjølte blandingen ble konsentrert og deretter ble den fordelt med EtOAc-vann. Den organiske fasen ble vasket (saltvann), tørket (MgSO_4) og inndampet. "Flash" kromatografi av residuet
 10 ($\text{SiO}_2/\text{heksan-etOAc}$, 3:2) ga tittelforbindelsen (0,195 g, 94%) som et gult, fast stoff:
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93-7,84 (m, 1H), 7,49-7,25 (m, 6H), 3,61 (tilsynelatende t, 2H), 3,47 (tilsynelatende t, 2H), 2,94 (tilsynelatende t, 2H), 2,28 (tilsynelatende t, 2H), 1,48 (s, 9H).
 LCMS: m/e 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-jod-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



20

Til en løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,742 g, 2,11 mmol) i tørr THF (15 ml) ved -78°C , ble satt $n\text{-BuLi}$ (1,7 M løsning i heksaner, 1,6 ml, 2,72 mmol) dråpevis over ca. 5 min. Etter omrøring av blandingen ved -78°C i 20 min. ble fast I_2 (0,729 g, 2,87 mmol) tilsatt og
 25 reaksjonsblanding fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur. Blanding ble deretter behandlet med mettet NH_4Cl og mettet $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, fortynnet med vann og

193

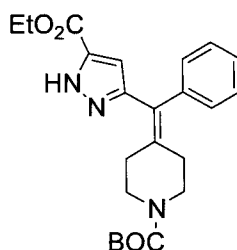
ekstrahert med EtOAc (X3). Den samlede organiske fasen ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert, hvilket ga tittelforbindelsen som et gul-oransje fast stoff (0,800 g) som ble anvendt i påfølgende trinn uten ytterligere rensning. En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrystallisering fra heksan (5°C), hvilket ga det rene jodid

som et kremfarget pulver:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,30 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,52 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

LCMS: m/e 385 (M-CH₃)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(5-karboksyetylpyrazol-3-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester:



En blanding av 4-(1-jod-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (0,094 g, 0,235 mmol), Pd₂dba₃ (0,008 g, 0,0086 mmol)), tri-2-furylfosfin (0,014 g, 0,062 mmol) og 3-(tri-n-butylstannyl)-5-karbetoksypyrazol (0,107 g, 0,249 mmol) i THF (2 ml) ble oppvarmet ved 70°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt med H₂O- EtOAc, lagene ble separert og den vandige fasen ble re-

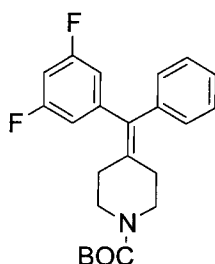
ekstrahert med EtOAc (X2). Den samlede organiske fasen ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet og residuet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,054 g, 55%) som et lysegult, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,29 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,36 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J= 5,3, 5,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,60 (dd, J= 5,3, 5,6 Hz, 2H), 2,29 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

LCMS: m/e 412 (M+H)⁺.

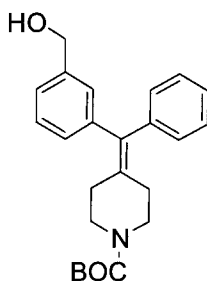
Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(3,5-difluorfenyl)-metylen)-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester:

194



Til en blanding av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,115 g, 0,33 mmol) og 3,5-difluorfenylboronsyre (0,052 g 0,33 mmol) i DME (3 ml) ble satt 2M natriumkarbonat (0,65 ml, 1,30 mmol). Reaksjonskaret ble deretter spylt med Ar i 10 minutter, Pd₂dba₃ (0,015 g, 0,016 mmol) ble tilsatt, karet ble lukket og blandingen ble oppvarmet ved 90°C i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble filtrert (0,45 µm sprøytefilter) og filtratet ble inndampet. Residuet ble rensed ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,080 g, 64%) som et hvitt, fast stoff: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,64 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LCMS: m/e 386 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(3-hydroksymetylfenyl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



Til en blanding av 4-(1-jod-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,132 g, 0,33 mmol) og 3-hydroksymetylfenylboronsyre (0,050 g 0,33 mmol) i DME (3 ml) ble satt 2M natriumkarbonat (0,65 ml, 1,30 mmol). Reaksjonskaret ble deretter spylt med Ar i 10 minutter, Pd₂dba₃ (0,015 g, 0,016 mmol) ble tilsatt, karet ble lukket og blandingen ble oppvarmet ved 90°C i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble filtrert (0,45 µm sprøytefilter) og filtratet ble inndampet.

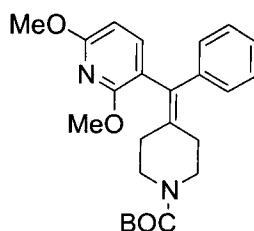
195

Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,037 g, 71%) som et hvitt, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,26 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,57 (br s, 1H), 1,44 (s, 9H).

5

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(2,6-dimetoksyppiridin-3-yl)- metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



10

Til en løsning av 2,6-dimetoksyppiridin (0,211 g, 1,51 mmol) i tørr THF (7 ml) ved -78°C under Ar ble satt n-BuLi (1,53 M i heksaner, 1,18 ml, 1,81 mmol) dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved 10°C i 30 minutter og deretter ble den ble avkjølt igjen til -78°C . Til denne blandingen ble satt en løsning av (tidligere kondensert i vakuum) sinkbromid (0,407 g, 1,81 mmol) i THF (2 ml) og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble kanylert til en flammestørket kolbe inneholdende 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,532 g, 1,51 mmol) og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ under Ar. Karet ble lukket og blandingen ble oppvarmet ved 90°C (oljebad-temperatur) i 4 timer. Den avkjølte blandingen ble deretter behandlet med mettet NH_4Cl og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert til tørrhet. Residuet ble deretter renset ved "flash" kromatografi ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -heksan, 7:3), hvilket ga tittelforbindelsen (0,295 g, 48%) som en gul gummi:

15

20

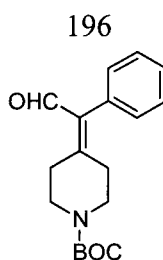
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (m, 6H), 6,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,32 (br s, 2H), 2,13 (br s, 2H), 1,45 (s, 9H).

25

LCMS: m/e 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-formyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:

30

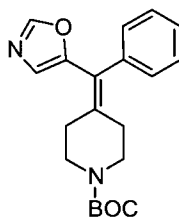


Til en løsning av 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (1,078 g, 3,06 mmol) i tørr THF (100 ml) ble satt n-BuLi (1,8M i heksaner, 2,15 ml, 3,87 mmol) ved -78°C under Ar. Blandingen ble omrørt i 20 min og deretter ble vannfri DMF (0,36 ml, 4,65 mmol) tilsatt. Etter omrøring i 1,5 timer ved -78°C ble kjølebadet fjernet og løsningen fikk oppvarmes til romtemperatur over 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med mettet vandig NH₄Cl, lagene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (2x). De samlede organiske lag ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble renset ved "flash" kromatografi (SiO₂/heksan-etOAc, 4:1), hvilket ga tittelforbindelsen (0,568 g, 62%) som en fargeløs olje:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,07-7,05 (m 2H), 3,67 (dd, J= 5,8, 5,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J= 5,8, 2H), 3,01 (t, J= 5,8, 2H), 2,33 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

LCMS: m/e 300 (M-H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-oksazol-5-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



Til en løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-formyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,060 g, 0,199 mmol) og tosylmetylisocyanid (0,046 g, 0,236 mmol) i MeOH (5 ml) ble satt K₂CO₃ (0,034 g, 0,247 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og deretter ble den avkjølt til romtemperatur og behandlet med mettet vandig NH₄Cl. Etanolen ble deretter fjernet i vakuum og den

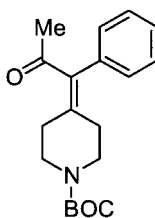
197

vandige blandingen ble fortynnet med EtOAc. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen reekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble renset ved "flash" kromatografi, hvilket ga tittelforbindelsen (0,060 g, 89%) som et

5 kremfarget, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,55 (dd, J= 5,5, 5,1 Hz, 2H), 3,40 (dd, J= 5,8, 5,3 Hz, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,22 (dd, J= 5,6, 5,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

10 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-acetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:**



15 Til en løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-formyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,518 g, 1,471 mmol) i THF (30 ml), ved -78°C under Ar, ble satt n-BuLi (1,8M i heksaner, 1,13 ml, 2,034 mmol) og løsningen ble omrørt i 20 min. En løsning av ZnCl₂ (0,211 g, 1,548 mmol) i THF (5 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i ytterligere 30 min. før oppvarmning til romtemperatur. Blandingen ble deretter avkjølt

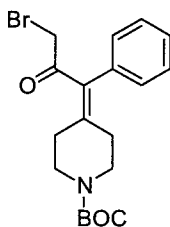
20 til 0°C og Pd(PPh₃)₄ (0,085 g, 0,734 mmol) ble tilsatt, fulgt av acetylklorid (0,21 ml, 2,95 mmol). Løsningen fikk oppvarmes til romtemperatur over 16 timer og ble deretter behandlet med mettet vandig NH₄Cl. Lagene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet og residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga

25 tittelforbindelsen (0,237 g, 51%) som en oransje væske:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 3,51 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 2H), 3,38 (dd, J= 5,9, 5,6 Hz, 1H), 2,62 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(2'-bromacetyl)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



5

En løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-acetyl)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,074 g, 0,234 mmol) i THF (2 ml) ble satt til en løsning av LDA [fremstilt fra $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,04 ml, 0,285 mmol) og $n\text{-BuLi}$ (1,8M i heksaner, 0,15 ml, 0,270 mmol)] ved -78°C og løsningen ble omrørt i 30 min. før TMSCl (0,04 ml, 0,326 mmol) ble

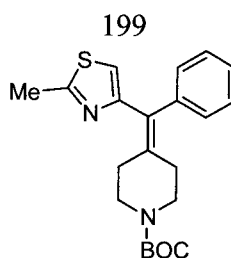
10 tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og deretter ble kjølebadet fjernet og løsningen fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med mettet vandig NH_4Cl og fortynnet med EtOAc . Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble reekstrahert med EtOAc (2x). De samlede organiske lag ble vasket (H_2O , saltvann), tørket (Na_2SO_4) og inndampet og råproduktet (0,093 g) ble

15 oppløst i tørr THF (1 ml) og NaHCO_3 ble tilsatt. Denne blandingen ble avkjølt til 0°C og NBS (0,046 g, 0,256 mmol) ble tilsatt. Etter 2 timer fikk løsningen oppvarmes til romtemperatur og mettet NaHCO_3 (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble deretter ekstrahert med Et_2O (2x) og de samlede organiske lag ble vasket (H_2O , saltvann) og tørket (Na_2SO_4). Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet ble renset ved preparativ

20 HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,045 g, 47%) som en oransje væske:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,54 (dd, $J = 5,8, 5,6$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,61 (dd, $J = 5,8, 5,6$ Hz, 2H), 2,18 (dd, $J = 6,0, 5,6$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

25 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(2-metyltiazol-4-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:**

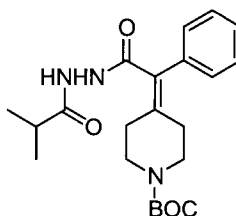


Til en løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-(2'-bromacetyl)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,045 g, 0,113 mmol) og NaHCO₃ (0,0104 g, 0,123 mmol) i EtOH (1 ml) ble satt tioacetamid (0,009 g, 0,118 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp. Etter 2 timer ble løsningen avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble oppløst i EtOAc og løsningen ble vasket (mettet vandig NaHCO₃, H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,033 g, 78%) som en oransje væske:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (br s, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 2H), 2,35 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

LCMS: m/e: 371 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-isobutyryl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



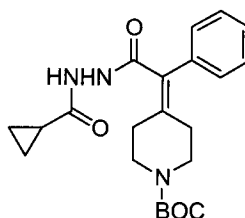
Generell metode: Til en suspensjon av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,280 g, 0,85 mmol) i H₂O (5 ml) inneholdende Na₂CO₃ (0,085 g, 0,85 mmol) ved 0°C ble satt isobutyrylchlorid (0,089 ml, 0,85 mmol). Etter 48 timer ved romtemperatur ble ytterligere 0,089 ml (0,85 mmol) isobutyrylchlorid tilsatt og omrøring fortsatt i 4 timer. Blandingen ble deretter behandlet med mettet NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc (X3). De samlede organiske lag ble vasket, (H₂O, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen

200

(0,163 g, 48%) som et fargeløst skum. Dette materialet var tilstrekkelig rent til å anvendes direkte i neste trinn uten ytterligere rensning:

LCMS: m/e 400 (M-H)⁻.

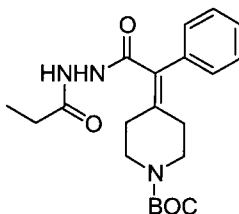
5 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-cyklopropylkarbonyl)-karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:**



10 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst skum (59% utbytte):

LCMS: m/e : 400 (M+H)⁺.

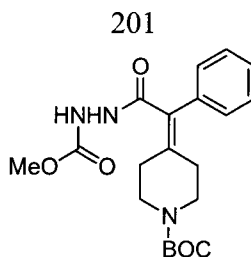
15 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-propanoyl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:**



20 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst skum (20% utbytte):

LCMS: m/e : 388 (M+H)⁺.

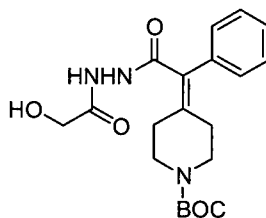
25 **Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-metoksykarbonyl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:**



Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst skum (40% utbytte):

5 LCMS: m/e: 388 (M-H)⁻.

Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-hydroksymetylkarbonyl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



10

En løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,250 g, 0,75 mmol), EDCI (0,202 g, 1,06 mmol) og HOBt (0,143 g, 1,06 mmol) i CH₂Cl₂ ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og

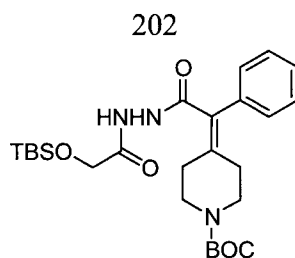
15 deretter ble glykolsyre (0,060 g, 0,75 mmol) tilsatt. Løsningen ble omrørt i 48 timer og ble deretter fortynnet med vann og lagene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (X2) og de samlede organiske lag ble tørket (Na₂SO₄). Etter fjerning av løsningsmidlet i vakuum ble residuet rensset ved "flash" kromatografi (SiO₂/15% MeOH-CH₂Cl₂), hvilket ga tittelforbindelsen (0,058 g, 20%) som et

20 fargeløst skum:

LCMS: m/e 388 (M-H)⁻.

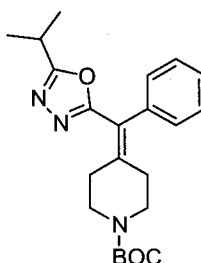
Fremstilling av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-tert-butyldimetylsilyloksymetylkarbonyl)karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:

25



En løsning av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-hydroksymetylkarbonyl)-
 karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,058 g, 0,15 mmol) og
 5 tert-butyldimetylsilylchlorid (TBS-Cl) (0,027 g, 0,18 mmol) i DMF (3 ml) ble behandlet
 ved 0°C med imidazol (0,022 g, 0,33 mmol) og blandingen fikk deretter oppvarmes til
 romtemperatur og omrøring ble fortsatt i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter
 hellet i vann og ekstrahert med EtOAc (X3). De samlede organiske lag ble vasket (H₂O
 X3, saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble rensert ved "flash"
 10 kromatografi
 (SiO₂/ heksan-etOAc, 7:3), hvilket ga tittelforbindelsen (0,022 g, 29%):
 LCMS: m/e 502 (M-H)⁻.

**Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-isopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-
 1-karboksylsyre-tert-butylester:**



Metode A: Til en suspensjon av 4-(1-fenylmetylen-1-(N'-isobutyryl)-
 20 karboksylhydrazid)-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (0,163 g, 0,41 mmol) i
 CH₃CN (5 ml) ble satt iPr₂NEt (0,49 ml, 2,8 mmol) og PPh₃ (0,435 g, 1,66 mmol), fulgt
 etter 5 min av heksaklorethan (0,221 g, 0,93 mmol). Blandingen ble omrørt ved
 romtemperatur i 4 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet ble
 fordelt med EtOAc-H₂O. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble
 25 reekstrahert med EtOAc. De samlede organiske faser ble vasket (H₂O, saltvann), tørket
 (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble rensert ved "flash" kromatografi (SiO₂/ heksan-
 etOAc, 1:1), hvilket ga tittelforbindelsen (0,077 g, 49%) som et fargeløst, fast stoff:

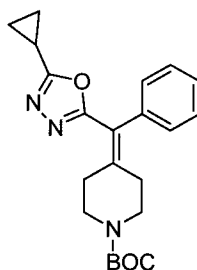
203

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,61 (dd, $J = 5,5$, 6,1 Hz, 2H), 3,46 (dd, $J = 5,8$, 6,1 Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,34 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

LCMS: m/e 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-cyklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



10

Fremstilt i henhold til Metode A ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (57% utbytte) som et fargeløst, fast stoff:

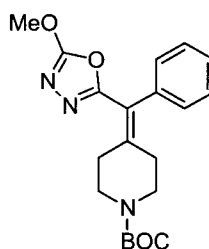
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 2H) 3,60 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,86 (dd, $J = 5,5$, 6,1 Hz, 2H), 2,32 ((dd, $J = 5,5$, 6,1 Hz, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,12-1,02 (m, 4H).

15

LCMS: m/e 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:

20



Fremstilt i henhold til Metode A ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (85% utbytte) som et fargeløst, fast stoff:

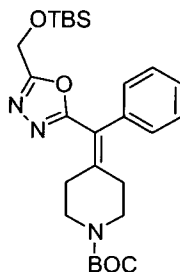
204

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,60 (dd, $J = 5,5, 6,1$ Hz, 2H), 3,45 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

LCMS: m/e 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Fremstilling av 4-[1-fenylmetylen-1-(5-tert-butyldimetylsilyloksymetyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)]piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester:



10

Fremstilt i henhold til Metode A ovenfor og renset ved "flash" kromatografi (SiO_2 /heksan-EtOAc, 65:35), hvilket ga tittelforbindelsen (74% utbytte) som et fargeløst, fast stoff:

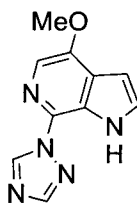
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,18-7,21 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,8 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

15

LCMS: m/e 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Fremstilling av 4-metoksy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol:

20



Generell metode: En blanding av 7-klor-4-metoksy-6-azaindol (1,029 g, 5,62 mmol), 1,2,4-triazol (11,6 g, 30 ekv), kobber-bronse (0,72 g, 11,2 mg atom) og finpulverisert KOH (0,63 g, 11,2 mmol) ble oppvarmet i et lukket rør ved 160°C (oljebad-temperatur) i 18 timer. Den avkjølte blandingen ble tatt opp i MeOH og den resulterende

25

oppslemningen ble filtrert gjennom et sjikt av celite. Filtratet ble inndampet, residuet tatt opp i EtOAc og den resulterende suspensjonen ble filtrert. Denne prosessen ble gjentatt og den resulterende løsningen ble deretter adsorbert på silikagel og de flyktige stoffene ble fjernet i vakuum. Dette faste stoffet ble påført på toppen av en silikagel

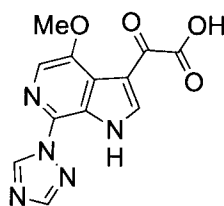
5 kromatografi-kolonne, som ble eluert med 10-50% EtOAc-CH₂Cl₂, hvilket ga tittelforbindelsen (0,697 g, 58%) som et gråhvitt, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 2,2, 3,1, 1H), 6,74 (dd, J = 2,2, 3,1, 1H), 4,06 (s, 3H).

LCMS: m/e 216 (M+H)⁺.

10

Fremstilling av 4-metoksy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre:



15 Generell metode: Til en blanding av AlCl₃ (0,665 g, 5,0 mmol) i 4 ml CH₂Cl₂-MeNO₂ (4:1) ble satt 4-metoksy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol (0,108 g, 0,50 mmol) som et fast stoff. Til den resulterende løsningen ble satt metyloksalyklorid (0,185 ml, 2,0 mmol) dråpevis og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer.

Reaksjonsblanding ble deretter forsiktig hellet i 20% vandig ammoniumacetat og

20 EtOAc ble tilsatt. Den resulterende emulsjon ble filtrert og residuet ble vasket med ytterligere EtOAc. Den organiske fasen ble vasket (saltvann), tørket (Na₂SO₄) og inndampet og residuet ble utgidd med MeOH, hvilket ga 4-metoksy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre-metylester (0,069 g, 46%) som et gult, fast stoff:

MS m/e 300 (M-H)⁻. Dette materialet (0,069 g, 0,229 mmol) ble tatt opp i 3 ml MeOH,

25 1M K₂CO₃ (0,9 ml, 0,9 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Løsningen ble deretter fortynnet med et likt volum av vann og konsentrert i vakuum. Den resulterende vandige løsningen ble avkjølt ved 0°C og surgjort til pH 1-2 med 6N HCl. Dette ga et klart gult presipitat som ble filtrert, vasket med kald 0,1N HCl og deretter med eter. Det våte faste stoff ble suspendert i eter med

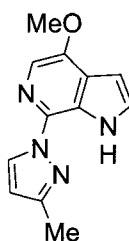
206

ultralydbehandling og deretter ble det filtrert og tørket i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen (0,049 g, 75%) som et gult pulver:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

5 LCMS: m/e 286 (M-H) $^-$.

Fremstilling av 4-metoksy-7-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-6-azaindol:



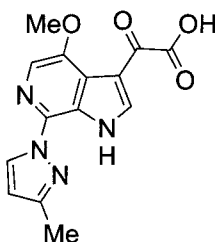
10

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga et kremfarget fast stoff (46% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (dd, $J=$ 3,2, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=$ 3,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, $J=$ 2,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H),
 15 2,45 (s, 3H).

LCMS: m/e 229 (M+H) $^+$.

Fremstilling av 4-metoksy-7-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre:



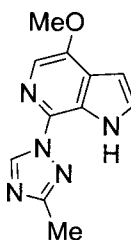
20

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga et kremfarget, fast stoff (25% totalt utbytte):

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H),
 25 6,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

LCMS: m/e 301 (M+H) $^+$.

Fremstilling av 4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol:



5

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor og renset ved preparativ HPLC (YMC-Pack C-18, 30x100mm; 10-90% MeCN-H₂O/0,05% NH₄OAc), hvilket ga tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (30% utbytte):

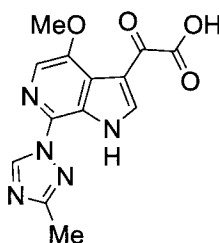
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, J= 2,5, 3,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J= 3,2, 2,5 Hz), 4,09 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

10

LCMS: m/e 230 (M+H)⁺.

**Fremstilling av 4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-
oksoeddiksyre:**

15



Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et fast stoff (% utbytte):

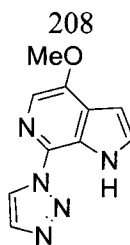
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,4 (br s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

20

LCMS: m/e 302 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol:

25

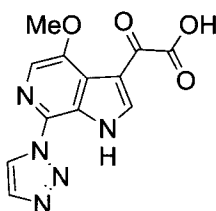


Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (32% utbytte):

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,36(br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H).

LCMS: m/e 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Fremstilling av 4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre:

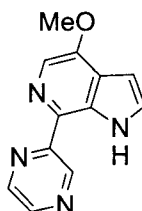


Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (26% totalt utbytte):

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,75 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

LCMS: m/e 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Fremstilling av 4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol:



20 En blanding av 7-brom-4-metoksy-6-azaindol (1,160 g, 5,11 mmol) og 2-(tri-n-butylstannyl)pyrazin (2,07 g, 5,62 mmol) i 25 ml tørr DMF ble avgasset med en strøm av Ar-bobler i 10 min. Til denne løsningen ble satt tetrakis(trifenylfosfin)-palladium

209

(0,590 g, 0,511 mmol) og CuI (0,097 g, 0,511 mmol) og blandingen ble oppvarmet i et lukket rør ved 90°C i 4 timer. Den avkjølte blandingen ble filtrert gjennom metansulfonsyre SCX-patroner (7 x 3 g) med MeOH, for å fjerne trifenyfosfin-oksyd. Filtratet ble inndampet og residuet utgitt med MeOH, hvilket ga tittelforbindelsen

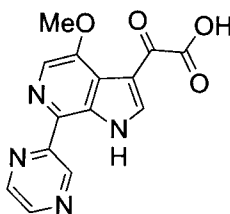
5 (0,612 g, 53%) som et lysegult, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (br s, 1H), 9,63 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,64 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, J= 3,0, 2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J= 3,0, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

LCMS: m/e 227 (M+H)⁺.

10

Fremstilling av 4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre:



15 Til en blanding av AlCl₃ (3,09 g, 23,2 mmol) i 20 ml CH₂Cl₂-MeNO₂ (4:1) ble satt 4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol (0,525 g, 2,32 mmol) som et fast stoff. Til den resulterende burgunder løsning ble satt metyloksalyklorid (0,853 ml, 9,28 mmol) dråpevis og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble deretter forsiktig hellet i kald 20% vandig ammoniumacetat og EtOAc ble tilsatt. Den resulterende emulsjon ble filtrert og residuet ble vasket med ytterligere EtOAc. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble igjen ekstrahert med EtOAc. Den samlede organiske fase ble tørket (MgSO₄) og inndampet, hvilket ga 4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre-metylester (0,494 g, 68%) som et brunaktig fast stoff: LCMS m/e 313 (M+H)⁺. Dette materialet (0,456 g, 25 1,46 mmol) ble tatt opp i 20 ml MeOH, 1M K₂CO₃ (5,84 ml, 5,84 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningen ble deretter fortynnet med vann (4 ml) og konsentrert i vakuum. Den resulterende vandige løsning ble avkjølt ved 0°C og surgjort til pH 1-2 med 6N HCl. Dette ga et lysegult presipitat som ble filtrert, vasket med kald 0,1N HCl og eter og tørket i vakuum, hvilket ga 30 tittelforbindelsen (0,309 g, 71%) som et gult, fast stoff:

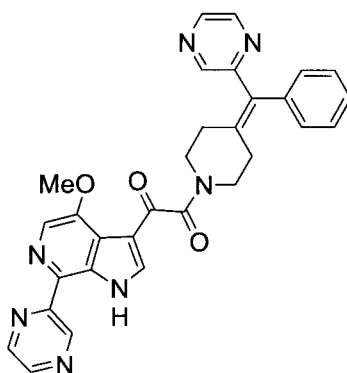
210

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,72 (br s, 1H), 9,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

LCMS: m/e 299 ($M+H$) $^+$.

5 Eksempel 70

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(pyrazinyl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



10

Generell metode: en løsning av 4-(1-fenyl-1-(pyrazin-2-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,028 g, 0,080 mmol) i tørr CH_2Cl_2 (2 ml) ble behandlet med TFA (0,40 ml). Etter omrøring av blandingen i 1 time ble de flyktige stoffene inndampet og residuet ble oppløst i CHCl_3 (4 ml). Til denne blandingen ble satt 4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre (0,027 g, 0,080 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,14 ml, 0,80 mmol) og deretter BOPCl (0,020 g, 0,080 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter ble løsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble fordelt med EtOAc- H_2O , den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble reekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,014 g, 37%) som et gult, fast stoff:

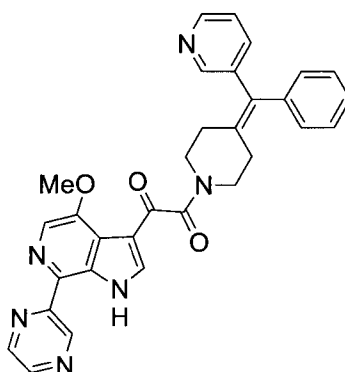
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,72, (s, br, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,51 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 5,8, 5,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,49 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H).

LCMS: m/e 532 ($M+H$)⁺.

Forbindelsen i Eksempler 71-100 blir fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Eksempel 70.

5 Eksempel 71

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



10

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (42% utbytte):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,72 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 2H), 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

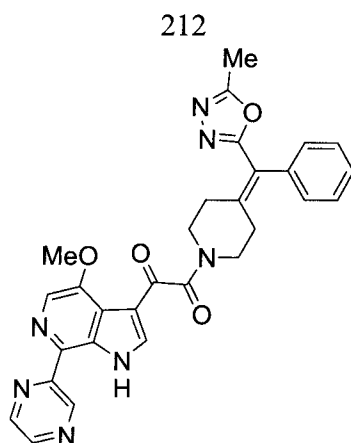
15

LCMS: m/e 531 ($M+H$)⁺.

Eksempel 72

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4-metoksy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:

20



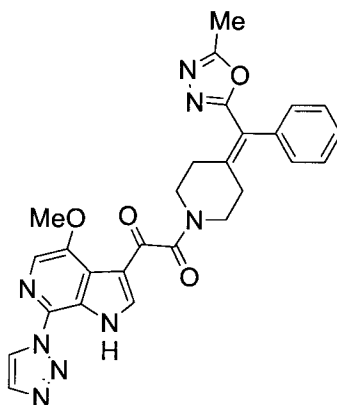
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et lysegult, fast stoff (35% utbytte):

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,72 (s, 1H), 9,83 (s, 0,5H), 9,81 (s, 0,5H), 8,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 3H), 4,11 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,93 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 6,0, 5,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 1,5H), 2,42 (s, 1,5H).
- 10 LCMS: m/e 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 73

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:

15



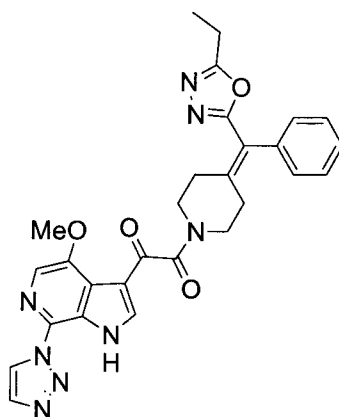
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (50% utbytte):

213

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1), 8,30 (t, J= 3,5 Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,86 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,23 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,1 (3H 2s), 3,96 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,78 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,53 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,09 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,05 (t, J= 6,1 Hz, 1H),
 5 2,52 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 1,5H), 2,47 (s, 1,5H), 2,46 (t, J= 6,1 Hz, 1H).
 LCMS: m/e 525 (M+H)⁺.

Eksempel 74

10 **Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-etyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:**



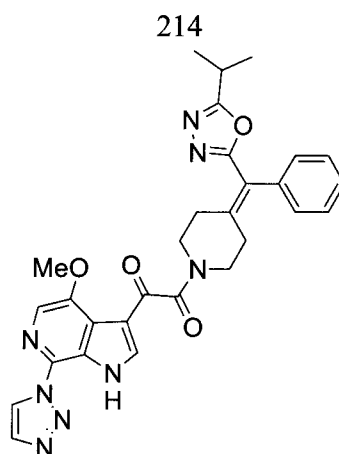
15 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (38% utbytte):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (br s, 1), 7,95 (br s, 1H), 7,86 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,24 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 1,5H), 4,08 (s, 1,5H), 3,96 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,78 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,09 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,04 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,81 (q, J= 7,58 Hz, 2H), 2,53 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,47 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 1,35 (t, J= 7,6 Hz, 1,5H), 1,31 (t, J= 7,6 Hz, 1,5H).

LCMS: m/e 539 (M+H)⁺.

Eksempel 75

25 **Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-isopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:**



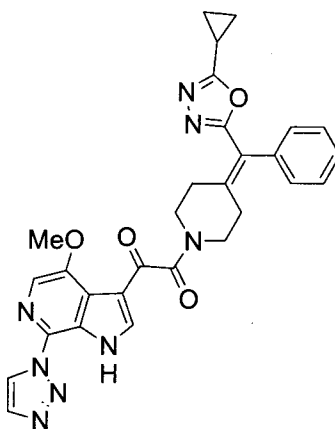
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (50% utbytte):

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,08 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,30 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,86 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,24 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,96 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,78 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,54 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,08 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,03 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 2,48 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J=7,1$ Hz, 3H).

LCMS: m/e 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 76

- 15 Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-cyklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



215

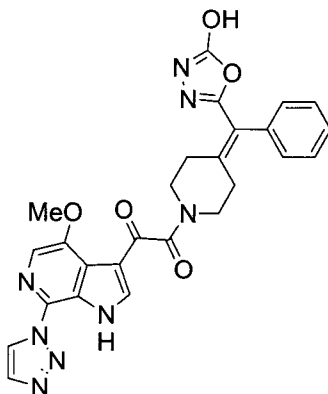
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (45% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,07 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,30 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,02 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,46 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,07 (m, 4H).

LCMS: m/e 551 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 77

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-hydroksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



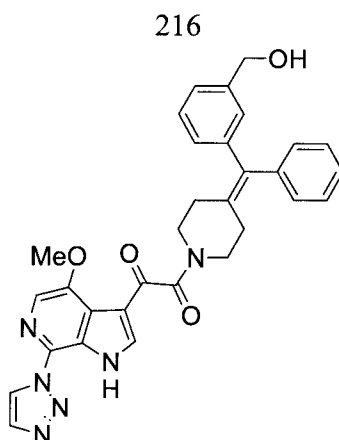
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (6% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,08 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,29 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1,5H), 4,09 (s, 1,5H), 3,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,46 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,40 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H).

LCMS: m/e 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 78

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(3-hydroksymetylfenyl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



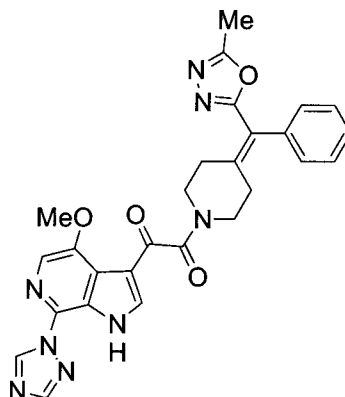
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (46% utbytte):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (m, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,26 (t, J= 3,0 Hz, 1H),
 5 7,92 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,15 (m, 5H), 4,71 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 3,54 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 2,46 (t, J= 5,5 Hz, 2H).

LCMS: m/e 549 (M+H)⁺.

10 Eksempel 79

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



15

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (50% utbytte):

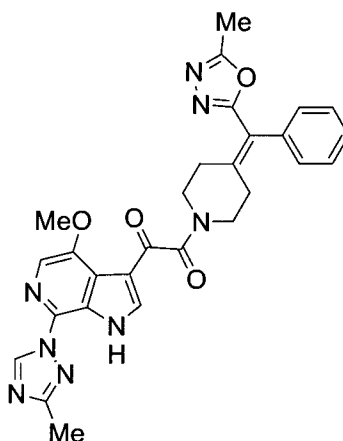
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (m, 1H), 8,27 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,1 Hz, 1H)
 20 4,08 (s, 3H), 3,95 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 3,70 (t, J= 5,5 Hz,

217

1H), 3,53 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 3,09 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,04 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,52 (t, J= 5,5Hz, 1H), 2,50 (s, 1,5H), 2,46 (s, 1,5H), 2,46 (t, J= 5,5 Hz, 1H),
LCMS: m/e 525 (M+H)⁺.

5 Eksempel 80

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-metyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



10

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (73% utbytte):

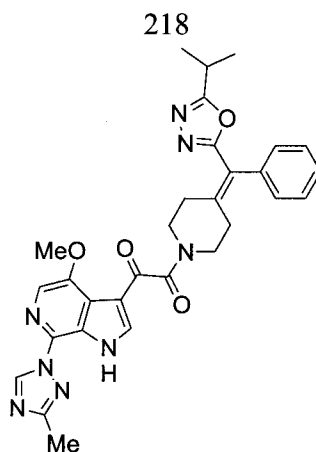
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s, 0,5H), 11,00 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,39 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,74 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,06 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,00 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,42 (m, 1H).

15

LCMS: m/e 539 (M+H)⁺.

20 Eksempel 81

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-isopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



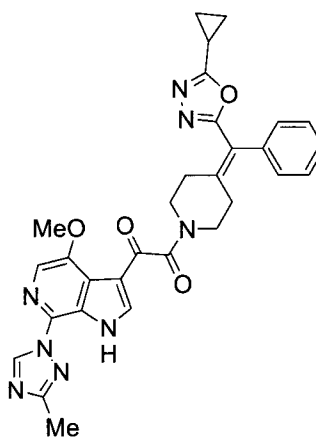
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (54% utbytte):

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,00 (s, 0,5H), 9,11 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 8,21 (dd, $J = 3,0, 5,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 0,5), 7,73 (s, 0,5H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,50 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 2,44 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,30 (m, 6H).

LCMS: m/e 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 82

- 15 Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-cyklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



219

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (51% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H) 9,09 (s, 0,5H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,72 (s, 0,5H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,03 (m, 4H).

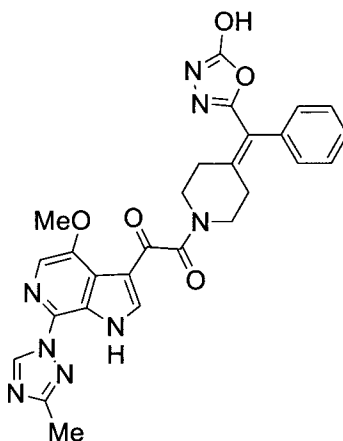
LCMS: m/e 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Eksempel 83

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-hydroksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:

15



Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (52% utbytte):

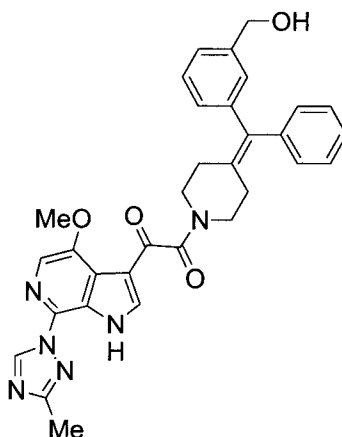
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,03 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,76 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,42 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,68 (br s 1H).

25

LCMS: m/e 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 84

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(3-hydroksymetylfenyl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



5

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (36% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,99 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,03 (m, 9H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H).

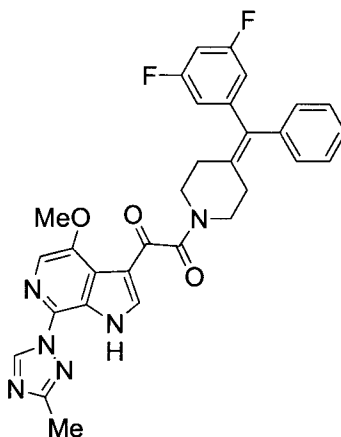
10

LCMS: m/e 563 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 85

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(3,5-difluorfenyl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:

15



221

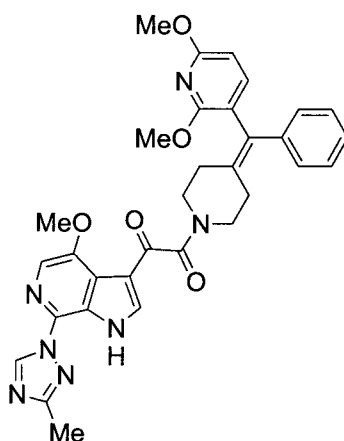
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (57% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,73-6,60 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H).

LCMS: m/e 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 86

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2,5-dimetoksypryidin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



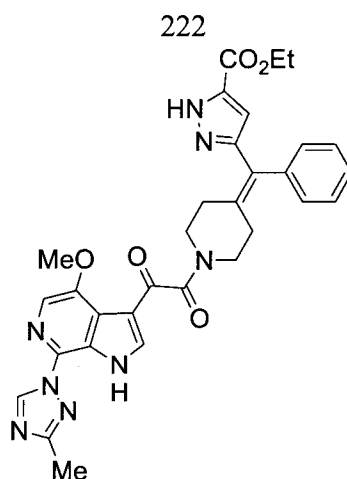
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (24% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,99 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,08 (m, 6H), 6,27 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 6,22 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (s, 1,5H), 3,90 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,24 (m, 1H).

LCMS m/e 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 87

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-karboksyetyl-pyrazin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:

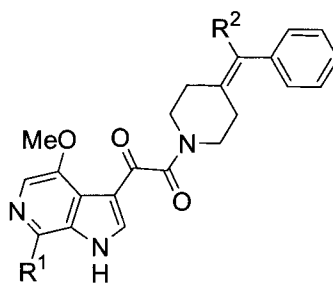


Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (56% utbytte):

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 9,08 (s, 0,5H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 0,5), 7,73 (s, 0,5H), 7,41-7,24 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 0,5H), 6,63 (s, 0,5H), 4,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,60 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,48 (dd, J= 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,41 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 1,60 (br s, 1H), 1,36 (m, 3H).

LCMS: m/e 595 (M+H)⁺.

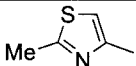
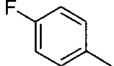
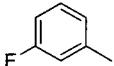
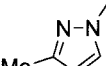
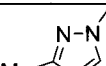
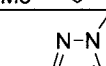
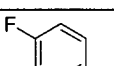
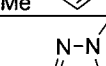
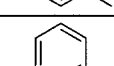
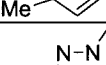
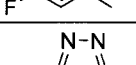
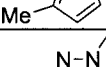
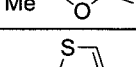
TABELL 2: Representative 4-metoksy-7-substituerte-6-azaindol-derivater



15

Eksempel	R ¹	R ²	LCMS: m/e (M+H) ⁺
88		Br	522
89		Br	533

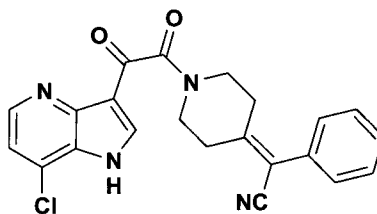
223

90			537
91			551
92			521
93			548
94			548
95			539
96			534
97			550
98			550
99			538
100			553

Eksempel 101

Fremstilling av {1-[2-(7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-okso-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril

5



10

Til en løsning av (7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-okso-eddiksyre (1,5 g, 6,7 mmol) og fenylpiperidin-4-yliden-acetonitril (1,3 g, 6,7 mmol) i DMF (50 ml) ble satt DEPBT (3,15 g, 10,5 mmol) og etyl-diisopropylamin (6,1 ml, 35 mmol). Løsningen ble omrørt 20 timer, konsentrert under vakuum og fordelt mellom 5% Na₂CO₃ (vandig) (80 ml) og EtOAc (5 x 100 ml). De kombinerte organiske lag ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert. Residuet ble renset ved Biotage kromatografi

224

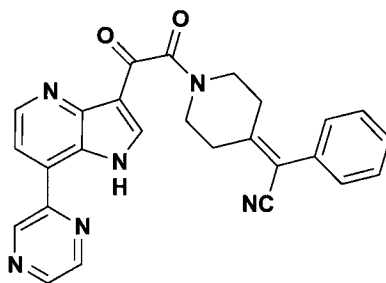
(SiO₂, 30% EtOAc/Heks til 100% EtOAc) og ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (300 mg, 0,74 mmol, 11%) som et gult, fast stoff.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 0,5H), 8,80 (s, 0,5H), 8,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 8,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 7,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 7,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H),
 5 7,49-7,30 (m, 5H), 3,96 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H).

LCMS: *m/e* 405 (M+H)⁺.

10 Eksempel 102

{1-[2-okso-2-(7-pyrazin-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril



15

En blanding av forbindelsen i Eksempel 101 (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylstannanyl-pyrazin (82 mg, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0,076 mmol) og dioksan (1 ml) i et lukket rør ble oppvarmet ved 140°C i 15 timer.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH, filtrert gjennom Celite og konsentrert.

20 Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (2,6 mg, 0,0058 mmol, 9%) som en gul olje.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,65 (s, 0,5H), 9,64 (s, 0,5H), 8,98 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 9,77 (s, 0,5H), 8,76 (s, 0,5H), 8,50 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,52-7,31 (m, 5H), 3,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H).

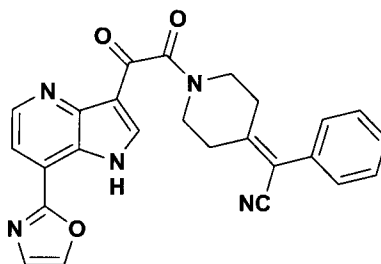
25

LCMS: *m/e* 449 (M+H)⁺.

30 Eksempel 103

225

{1-[2-(7-oksazol-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-okso-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril



5

En blanding av forbindelsen i eksempel 101 (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylstannanyloksazol (106 mg, 0,30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (129 mg, 0,112 mmol) og dioksan (1 ml) i et lukket rør ble oppvarmet ved 120°C i 15 timer.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH, filtrert gjennom Celite og konsentrert.

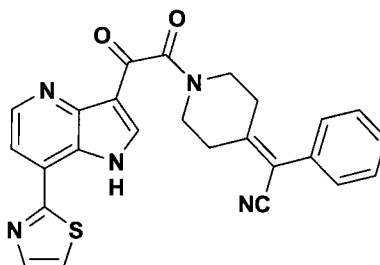
10 Residuet ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (11,3 mg, 0,026 mmol, 39%) som en gul olje.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,78 (s, 0,5H), 8,78 (s, 0,5H), 8,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,38 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 0,5H), 8,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,73 (br s, 0,5H), 7,72 (br s, 0,5H), 7,50-7,32 (m, 5H),
15 3,98 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H).

LCMS: *m/e* 438 (M+H)⁺.

20 Eksempel 104

{1-[2-okso-2-(7-tiazol-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril



25

En blanding av **Eksempel 101** (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylstannanyl- tiazol (111 mg, 0,30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0,149 mmol) og dioksan (1 ml) i et lukket rør

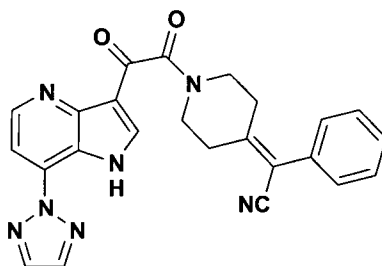
226

ble oppvarmet ved 120°C i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH, filtrert gjennom Celite og konsentrert. Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (5,6 mg, 0,012 mmol, 19%) som et oransje, fast stoff. LCMS: m/e 454 (M+H)⁺.

5

Eksempel 105

{1-[2-okso-2-(7-[1,2,3]triazol-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril



10

En blanding av forbindelsen i eksempel 101 (34 mg, 0,084 mmol), 1,2,3-triazol (0,40 ml, 6,9 mmol), kobbermetall (5,4 mg, 0,084 mmol) og K₂CO₃ (11,5 mg, 0,083 mmol) i et lukket rør ble oppvarmet ved 160°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH (2 ml), filtrert gjennom Celite og konsentrert. Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (3,1 mg, 0,026 mmol, 39%) som et gult, fast stoff.

15

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80-8,67 (m, 3H), 8,45-8,35 (m, 3H), 7,52-7,30 (m, 5H), 3,98 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 6,7, 5,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 1H).

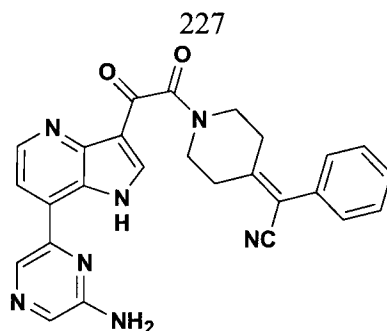
20

LCMS: m/e 438 (M+H)⁺.

Eksempel 106

(1-{2-[7-(6-amino-pyrazin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-okso-acetyl}-piperidin-4-yliden)-fenyl-acetonitril

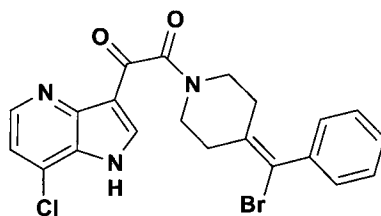
25



- En blanding av forbindelsen ifølge eksempel 101 (35 mg, 0,087 mmol), 5-tri-n-butylstannanylpirazin-2-ylaminel (135 mg, 0,35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (202 mg, 0,174 mmol) og dioksan (1 ml) i et lukket rør ble oppvarmet ved 160°C i 0,5 time med mikrobølger. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH, filtrert gjennom Celite og konsentrert. Residuet ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (9,2 mg, 0,020 mmol, 23%) som et oransje, fast stoff.
- ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 0,5H), 8,79 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 8,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 8,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 8,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 8,16 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 7,50-7,32 (m, 5H), 3,99 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,60 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H).
- LCMS: m/e 464 (M+H)⁺.

Eksempel 107

1-[4-(brom-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-etan-1,2-dion



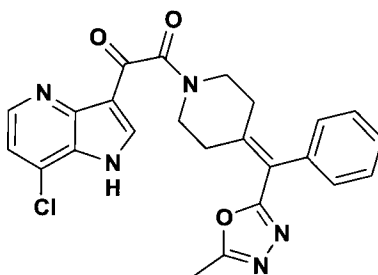
- Til en løsning av (7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-okso-eddiksyre (191 mg, 0,87 mmol), 4-(bromfenylmetylen)-piperidin-hydrokloridsalt (245 mg, 0,85 mmol) og diisopropyletylamin (440 mg, 3,4 mmol) i kloroform (10 ml) ble satt BOPCl (261 mg, 1,02 mmol). Reaksjonsløsningen ble omrørt i to dager, behandlet med ytterligere diisopropyletylamin (440 mg, 3,4 mmol) og BOPCl (130 mg, 0,50 mmol) og omrørt tre

dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, oppløst i MeOH og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen vist (293 mg, 0,64 mmol, 75%) som et hvitt, fast stoff.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 0,5H), 8,75-8,72 (m, 0,5H), 8,72 (s, 0,5H), 8,71 (s, 0,5H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 5H), 3,80 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,67 (br s, 1H), 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,32 (br s, 1H),
LCMS: *m/e* 458 (M+H)⁺.

10 Eksempel 108

1-(7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-{4-[(5-metyl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenyl-metylen]-piperidin-1-yl}-etan-1,2-dion



15

4-[(5-metyl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenyl-metylen]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (30 mg, 0,085 mmol) ble omrørt med 4,0M HCl i dioksan (2,0 ml) i 2 timer og deretter konsentrert under vakuum. Det resulterende residuet, (7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-okso-eddiksyre (27 mg, 0,12 mmol) og diisopropyletylamin
20 (0,5 ml, 2,9 mmol) ble oppløst i kloroform (2 ml) og behandlet med tilsatt BOPCl (34 mg, 0,13 mmol). Reaksjonsløsningen ble omrørt i tre dager, konsentrert, oppløst i MeOH og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga TFA-saltet av tittelforbindelsen vist (43 mg, 0,075 mmol, 89%) som et gråhvitt, fast stoff.

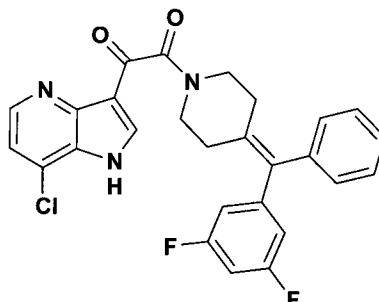
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,86 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,84 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,46-7,18 (m, 5H), 3,92 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J* = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,48-2,42 (m, 1H).

25

LCMS: m/e 462 (M+H)⁺.

Eksempel 109

1-(7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-{4-[(3,5-difluor-fenyl)-fenyl-metylen]-piperidin-1-yl}-etan-1,2-dion



4-[(3,5-difluor-fenyl)-fenyl-metylen]-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (29 mg, 0,074 mmol) ble omrørt med 4,0M HCl i dioksan (2,0 ml) i 2 timer og deretter konsentrert under vakuum. Det resulterende residuet, (7-klor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-okso-eddiksyre (27 mg, 0,12 mmol) og diisopropyletylamin (0,5 ml, 2,9 mmol) ble oppløst i kloroform (2 ml) og behandlet med tilsatt BOPCl (34 mg, 0,13 mmol). Reaksjonsløsningen ble omrørt i tre dager, konsentrert, oppløst i MeOH og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga TFA-saltet av tittelforbindelsen vist (37 mg, 0,061 mmol, 83%) som et hvitt, fast stoff.

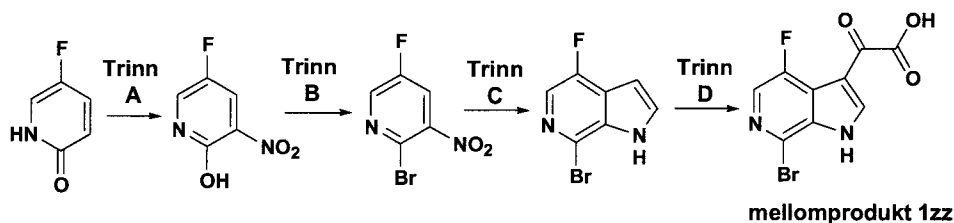
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 0,5H), 8,70 (s, 0,5H), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 8,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,79 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,5H), 7,39-7,12 (m, 5H), 6,87-6,71 (m, 3H), 3,81 (p, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (p, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,52 (p, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,41 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H),

LCMS: m/e 492 (M+H)⁺.

Mellomprodukt 1zz

Mellomprodukt 1zz ble fremstilt i henhold til det følgende skjema:

230

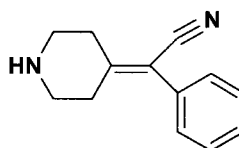


- A) rykende HNO_3 , H_2SO_4 ;
 B) POBr_3/DMF , 110°C ;
 C) vinylmagnesium-bromid, THF, $-78^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$
 D) AlCl_3 , metyletylimidazolium-klorid, ClCOCO_2Me

Mellomprodukt 1zz ble isolert som et hvitt, fast stoff. LC/MS: (ES^+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 289$. $\text{Rt} = 0,85\text{min}$.

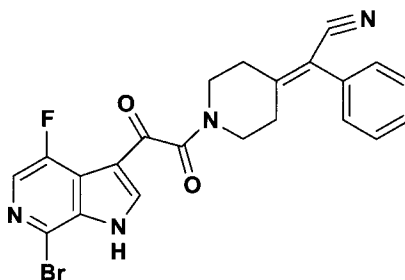
5

Mellomprodukt 2zz



10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til generelle prosedyrer beskrevet tidligere.

Mellomprodukt 3zz



15

En blanding av mellomprodukt 1zz (760 mg, 2,65 mmol), mellomprodukt 2zz (577 mg, 2,92 mmol), HOBT (811 mg, 5,30 mmol), EDAC (1,0 g, 5,30 mmol) og NMM (1,80 ml, 15,90 mmol) i DMF (5,0 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Den resulterende løsningen ble fortynnet med etylacetat (30 ml), deretter vasket med vann (25 ml x 2) og saltvann (20 ml). Det organiske laget ble tørket over

20

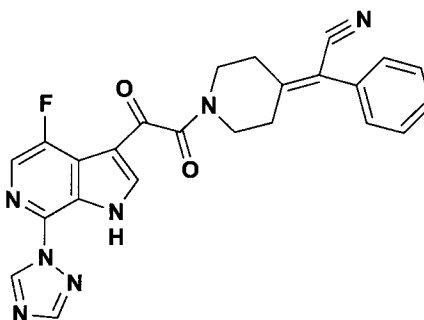
231

magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Residuet ble krystallisert i metanol. Etter filtrering ble det faste stoffet tørket i luft, hvilket ga tittelforbindelsen (385 mg, 31%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 9,41 (bs,1H); 8,27-8,26 (m, 1H); 8,12-8,10 (m, 1H); 7,44-7,25 (m, 5H); 3,95-2,59 (m, 8H). LC/MS: (ES^+) $m/z(m+\text{H})^+ = 469$. $R_t = 1,52$ min.

5

Eksempel 110

{1-[2-(4-fluor-7-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-2-okso-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril

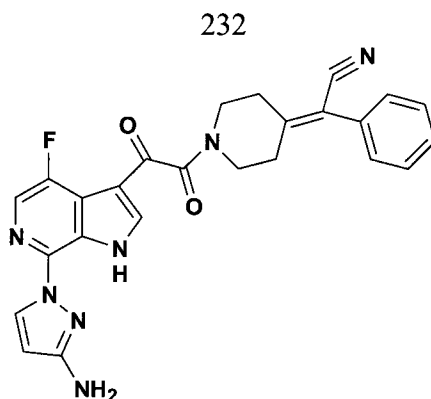


10

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra mellomprodukt 3zz (300 mg, 0,64 mmol) ved å følge metoden beskrevet tidligere (Cu-kobling) ved anvendelse av de følgende reagenser og mengder: 1,2,3-triazol (1,3 g, 19,2 mmol); kaliumkarbonat (88 mg, 0,64 mmol); kobber (41 mg, 0,64 mmol). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et brunt, fast stoff (78 mg, 27%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 11,09 (bs,1H); 9,28-9,27 (m, 1H); 8,32-8,31 (m, 1H); 8,22 (m, 1H); 8,09-8,08 (m, 1H); 7,49-7,25 (m, 5H); 3,96-2,61 (m, 8H). LC/MS: (ES^+) $m/z(m+\text{H})^+ = 456$, $R_t = 1,56$ min.

20 Eksempel 111

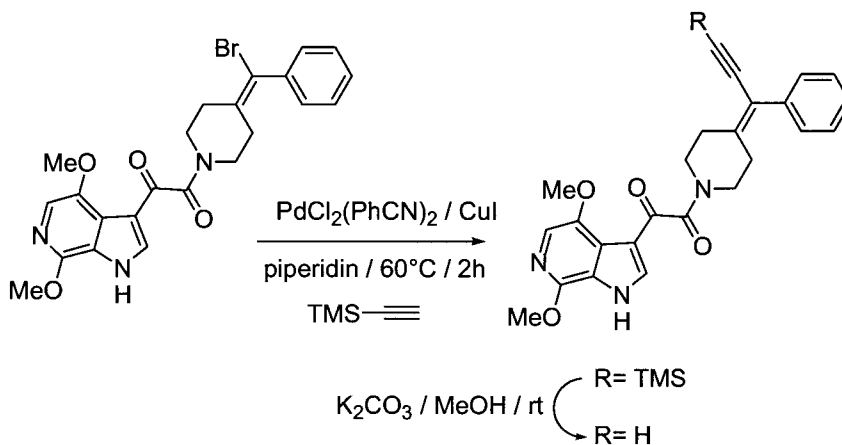
(1-{2-[7-(3-amino-pyrazol-1-yl)-4-fluor-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-2-okso-acetyl}-piperidin-4-yliden)-fenyl-acetonitril



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra mellomprodukt 3zz (105 mg, 0,22 mmol) i henhold til de generelle prosedyrer beskrevet tidligere (Cu-kobling) ved anvendelse av de følgende reagenser og mengder: 3-aminopyrizol (450 mg, 5,41 mmol);
kaliumkarbonat (30 mg, 0,22 mmol); kobber (16 mg, 0,25 mmol). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult, fast stoff (13,6 mg, 3,5%). ^1H NMR (300MHz, DMSO): 12,40 (bs, 1H); 8,37-8,29 (m, 2H); 8,08-8,02 (m, 1H); 7,55-7,35 (m, 5H); 5,93-5,90 (m, 1H); 3,85-2,49 (m, 8H). LC/MS: (ES^+) m/z ($m+H$) $^+$ = 470, R_t = 1,57min.

10

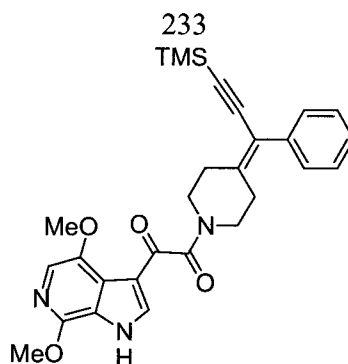
SKJEMA 31



15

Eksempel 112

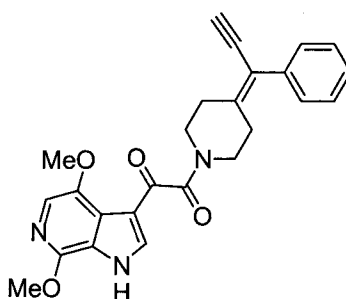
Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-trimetylsilyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Som vist i Skjema 31 ble til en løsning av 1-[4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,094 g, 0,195 mmol),
 5 PdCl₂(PhCN)₂ (0,005 g, 0,0117 mmol) og CuI (0,005 g, 0,0252 mmol) i piperidin (1,5 ml) satt trimetylsilylacetylen (0,070 ml, 0,495 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 60°C i 2 timer og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Residuet ble fortynnet med EtOAc og H₂O, den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble reekstrahert med EtOAc (x2). De samlede organiske lag ble vasket, (H₂O, saltvann), tørket
 10 (Na₂SO₄) og inndampet og residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff (0,038 g, 39%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, br, 1H), 7,81 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,33-7,15 (m, 6H), 3,89 og 3,87 (s, 3H), 3,82 og 3,81 (s, 3H), 3,59 (t, J= 6,0, 1H), 3,59 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 1H), 3,50 (t, J= 5,8Hz, 1H), 2,82, (t, J= 5,8Hz, 1H), 2,75, (t, J= 5,8Hz, 1H), 2,43, (t, J= 5,8Hz, 1H), 2,35, (t, J= 5,8Hz, 1H), 0,12 og 0,06 (s, 9H).
 15 LCMS m/e 502 (M+H)⁺.

Eksempel 113

20 Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-etylnyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



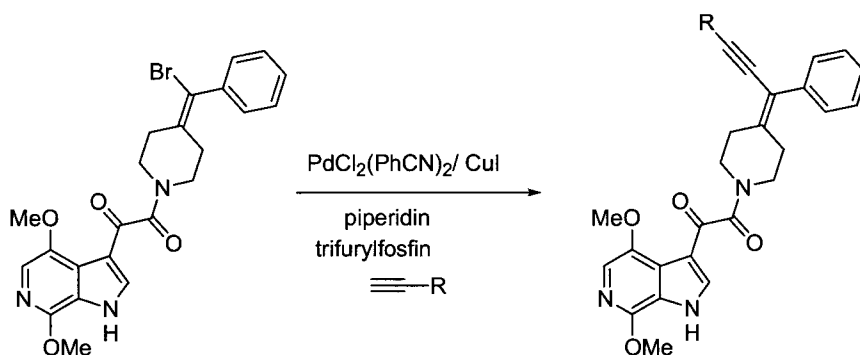
234

Til en løsning av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-trimetylsilyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,035 g, 0,0699 mmol) i MeOH (1 ml) ble satt K_2CO_3 (0,010 g, 0,0724 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Blandingen ble deretter inndampet og residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff (0,027.g, 91%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,10 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 3,0, 9,1$ Hz, 1H), 7,35-7,18 (m, 6H), 3,92 og 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 5,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,37 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 1,85 (br s, 1H).

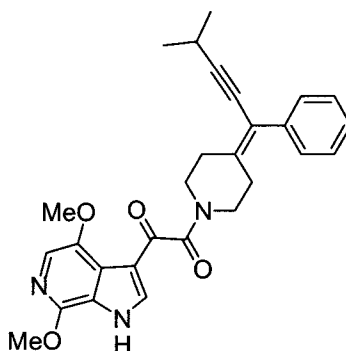
LCMS m/e 430 ($M+H$) $^+$.

SKJEMA 47



Eksempel 114

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-isopropyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Generell metode: Som vist i Skjema 47 ble til en blanding av 1-[4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,101 g, 0,208 mmol), PdCl₂(PhCN)₂ (0,004 g, 0,0107 mmol), tri-2-furylfosfin (0,010 g, 0,045 mmol), CuI (0,004 g, 0,023 mmol) satt piperidin (2 ml), fulgt av isopropylacetylen (0,11 ml, 1,07 mmol). Blandingen ble oppvarmet i et lukket rør ved 100°C i 3 timer og løsningsmidlet ble deretter fjernet i vakuum. Residuet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,212 g, 22%) som et lysegult, fast stoff:

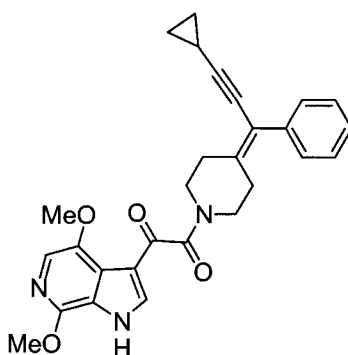
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (1:1 blanding av rotamerer) 8,02 og 7,99 (s, 1H), 7,45 og 7,43 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 4,04 og 4,03, (s, 3H), 3,93 og 3,92 (s, 3H), 3,84 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J= 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,57 (dd, J= 5,5, 5,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J= 5,3, 6,1 Hz, 1H), 2,85 (dd, J= 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,78 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 2,49 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 2,73 og 2,67 (pent, J= 6,8 Hz, 1H), 2,49 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 2,41 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 1,21 og 1,14 (d, J= 6,8 Hz, 6H).

LCMS m/e 472 (M+H)⁺.

Forbindelse-eksempler 115-118 blir fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 114.

Eksempel 115

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-cyklopropyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Fremstilt i henhold til den generelle metode, hvilket ga tittelforbindelsen (21% utbytte) som et fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 og 9,16, (s, 1H), 8,02 og 8,01, (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,46 og 7,43 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 4,05 og 4,03 (s, 3H), 3,93 og 3,92 (s, 3H), 3,83

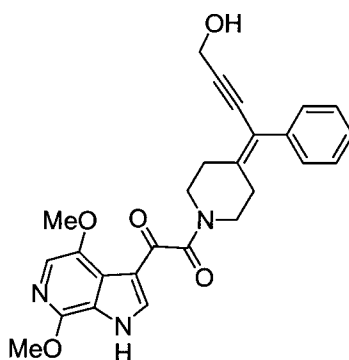
236

(dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, J= 5,5, 6,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J= 5,6, 6,0 Hz, 1H), 3,35 (dd, J= 5,5, 5,8 Hz, 1H), 2,83 (dd, J= 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,75 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 2,46 (dd, J= 5,8, 6,0 Hz, 1H), 2,38 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,85-0,63 (m, 4H).
LCMS m/e 468 (M+H)⁺.

5

Eksempel 116

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-hydroksymetyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



10

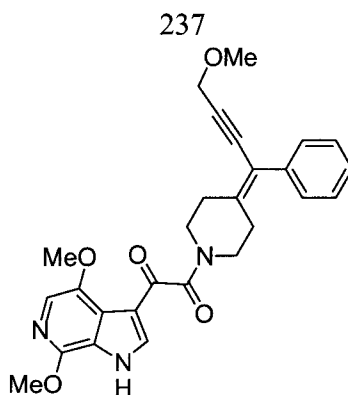
Fremstilt i henhold til den generelle metode hvilket ga, etter krystallisering fra MeOH, tittelforbindelsen (22% utbytte) som et fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 og 8,05 (d J= 3,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 5H), 4,44 og 4,38 (s, 2H), 4,05 og 4,04 (s, 3H), 3,95 og 3,94 (s, 3H), 3,85 (dd, J= 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,66 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,56 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J= 5,5, 5,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J= 6,3, 5,6 Hz, 1H), 2,79 (dd, J= 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,50 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 2,41 (t, J= 5,8 Hz, 1H).
LCMS m/e 460 (M+H)⁺.

20

Eksempel 117

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-metoksymetyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Fremstilt i henhold til den generelle metode, hvilket ga tittelforbindelsen (59% utbytte) som et fast stoff:

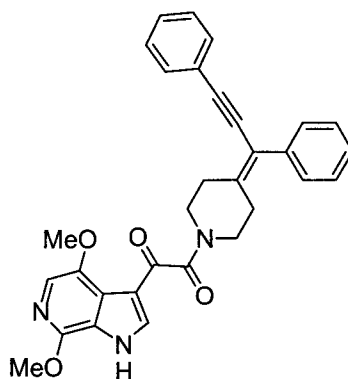
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 og 9,14 (br s, 1H), 8,02 og 8,01 (d, J= 3,3 Hz, 1H),
 5 7,46 og 7,44 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 4,28 og 4,22 (s, 1H), 4,05 og 4,04 (s, 3H), 3,93
 og 3,92 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (dd, J= 5,8, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J= 5,8, 6,1 Hz,
 1H), 3,58 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 1H), 3,39 og 3,34 (s, 3H), 2,88 (dd, = 5,8, 6,1 Hz, 1H),
 2,81 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz, 1H), 2,50 (dd, J= 5,8, 6,3 Hz, 1H), 2,43 (dd, J= 5,8, 5,6 Hz,
 1H).

10 LCMS m/e 474 (M+H)⁺.

Eksempel 118

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-fenyletyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:

15



Fremstilt i henhold til den generelle metode, hvilket ga tittelforbindelsen (29% utbytte) som et fast stoff:

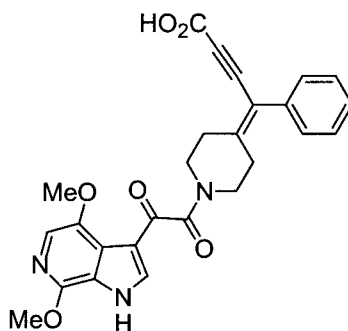
238

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,04 og 8,02 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 11H), 4,05 og 4,04, (s, 3H), 3,94 og 3,93 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 5,5, 5,8$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 5,1, 6,0$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 5,8, 6,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 5,8, 5,5$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

5 LCMS m/e 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 119

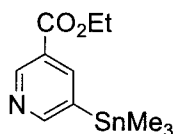
10 **Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(2-karboksyetyn-1-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:**



Til en løsning av LDA [fremstilt fra $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,15 ml, 1,070 mmol) og $n\text{-BuLi}$ (0,52 ml, 0,936 mmol)] i THF (3 ml) ved -78°C under Ar ble satt 1-[4-(1-fenyl-1-
 15 etynyl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion (0,160 g, 0,373 mmol). Løsningen ble omrørt i 30 min og deretter ble et stort overskudd av pulverisert tørris tilsatt direkte til kolben. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur natten over og ble deretter behandlet med 10% vandig HCl. Blandingen ble ekstrahert
 20 med EtOAc (x3) og de samlede organiske lag ble vasket (H_2O , saltvann), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst, fast stoff (0,026 g, 15%):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 og 8,12 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 6H), 4,04 og 4,03, (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,88 (m 1H), 3,69 (dd, $J = 5,3, 6,3$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H),
 25 3,42 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 5,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 5,1, 6,3$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 5,5, 6,4$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 5,1, 6,3$ Hz, 1H).

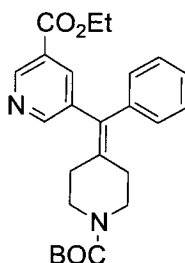
LCMS m/e 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Fremstilling av 3-trimetylstannyl-5-karboksyetylpyridin:

- En blanding av 3-brom-5-karboksyetylpyridin (0,108 g, 0,469 mmol),
 5 heksametylditinn (0,088 ml, 0,422 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,010 g, 0,008 mmol) i tørr THF (2 ml) ble avgasset med en strøm av Ar-bobler i 10 min. Reaksjonskaret ble deretter lukket og blandingen ble oppvarmet ved 80°C (oljebad-temperatur) i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble deretter inndampet til tørrhet og residuet kromatografert (SiO₂/ heksan-etOAc, 1:1), hvilket ga tittelforbindelsen (0,113
 10 g, 77%) som en klar gul olje:
 LCMS: m/e 316 (M+H)⁺.

Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(5-karboksyetylpyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:

15



- En blanding av 3-trimetylstannyl-5-karboksyetylpyridin (0,298 g, 0,949 mmol)
 og 4-(1-brom-1-fenyl-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,334 ml,
 20 0,949 mmol) i tørr THF (5 ml) ble avgasset med en strøm av Ar-bobler i 10 min. Til denne løsningen ble satt bis(trifenylfosfin)palladium-diklorid (0,033 g, 0,047 mmol) og deretter ble reaksjonskaret lukket og blandingen ble oppvarmet ved 90°C (oljebad-temperatur) i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble deretter inndampet til tørrhet og residuet kromatografert (SiO₂/ heksan-EtOAc, 7:3), hvilket ga tittelforbindelsen (0,294
 25 g, 73%) som en klar gul olje:

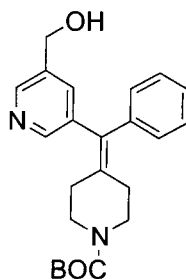
240

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,36 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (m, 3H).

LCMS: m/e 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

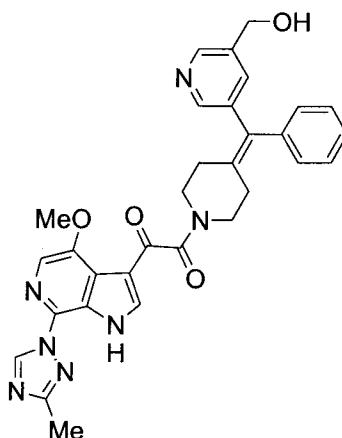
Fremstilling av 4-(1-fenyl-1-(5-hydroksymetylpyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester:



10 Til en løsning av 4-(1-fenyl-1-(5-karboksyetylpyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,058 g, 0,137 mmol) i tørr THF (2 ml) ble satt LAH (0,334 ml, 0,949 mmol) porsjonsvis over 10 min. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 30 min og deretter ble den behandlet med en mettet, vandig løsning av Rochelles salt (5 ml). Den resulterende blandingen ble filtrert og filtratet
15 konsentrert til tørrhet, hvilket ga tittelforbindelsen (0,046 g, 87%) som en klar brun olje: LCMS: m/e 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 120

20 **Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-hydroksymetylpyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:**



241

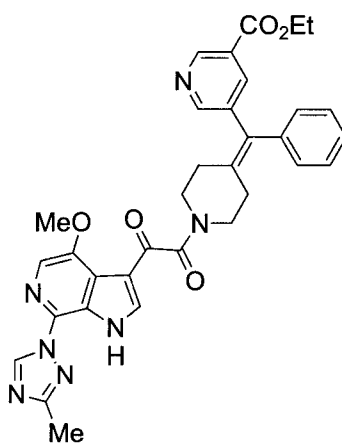
Fremstilt analogt med den generelle metoden ifølge Eksempel 70, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (8% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 0,5H), 8,20 (s, 0,5H), 7,75 (s, 1H), 7,43-7,22 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 2H),
 4,71 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51-
 2,41 (m, 4H), 1,60 (br s, 1H).

LCMS: m/e 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 121

Fremstilling av 1-[4-(1-fenyl-1-(5-karboksyetylpyridin-3-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-etan-1,2-dion:



Fremstilt analogt med den generelle metoden ifølge Eksempel 70, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (12% utbytte):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37-7,07 (m, 6H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,65-2,40 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

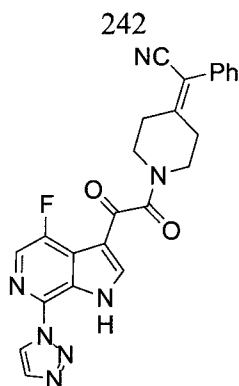
LCMS: m/e 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

___ til hit..

Ytterligere eksperimentelle prosedyrer

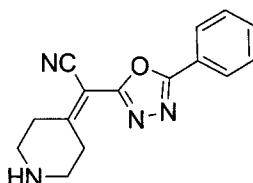
Eksempel 129a

{1-[2-(4-fluor-7-[1,2,3]triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-2-okso-acetyl]-piperidin-4-yliden}-fenyl-acetonitril



Eksempel 129a ble fremstilt analogt med Eksempel 110.

5 **Fremstilling av 4-[1-cyano-1-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen]-piperidin:**



Til en blanding av N-Boc-4-piperidon (0,200 g, 1,00 mmol) og 2-(cyanometyl)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol i tørr THF (5 ml), ved 5°C under Ar, ble satt NaHMDS-

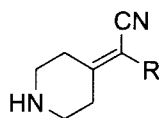
10 løsnings (1M i THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonen ble stanset med MeOH (1 ml) og deretter ble blandingen inndampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i HCl-dioksan (4 M, 2 ml) og reaksjonsblanding ble holdt ved romtemperatur i 20 timer før den igjen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i EtOAc, vasket (mettet NaHCO₃ x2, saltvann), tørket

15 (MgSO₄) og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen (0,212 g, 80%) som en mørkt rødt halvfast stoff, som ble anvendt som sådant i neste trinn:

LCMS m/e 267 (M+H)⁺.

243

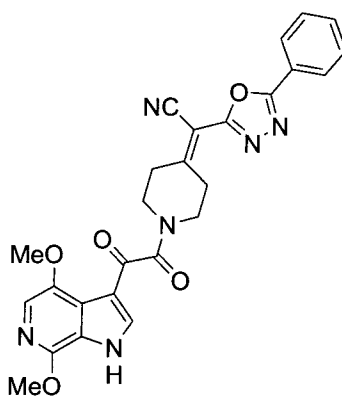
TABELL X: Representative cyanovinylpiperidin-mellomprodukter



Eksempel	R	Utbytte (%)	LCMS: m/e (M+H) ⁺
1		70	256
2		50	206
3		83	247
4		100	205
5		100	239
6		91	255
7		82	282

Eksempel 122

- 5 **Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:**



- 10 **Generell metode:** Til en løsning av oksalyklorid (0,030 ml, 0,34 mmol) i DCM (4 ml), ved 5°C under Ar, ble satt DMF (0,02 ml) og omrøring ble fortsatt ved samme

244

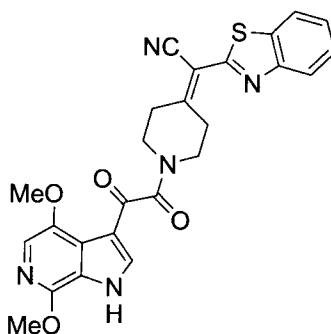
temperatur i 10 min. Blandingen ble deretter avkjølt ved -20°C, en løsning av 4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl-oksoeddiksyre (0,060 g, 0,24 mmol) i NMP-DCM (1:2, 1,5 ml) ble tilsatt dråpevis og omrøring ble fortsatt ved -20°C i 1 time. Til denne blandingen ble satt en blanding av 4-[1-cyano-1-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-metylen]-piperidin (0,064 g, 0,24 mmol) og Hünigs base (0,080 ml, 0,48 mmol) i DCM (1,5 ml). Denne blandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time og deretter ble den inndampet til tørrhet. Residuet ble renset ved preparativ HPLC, hvilket ga tittelforbindelsen (0,037 g, 31%) som et beige, fast stoff:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (m, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,99 (m, 2H). LCMS m/e 499 (M+H)⁺.

Forbindelse-eksempler 123-129 ble fremstilt analogt med Eksempel 122.

Eksempel 123

15 **Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-benzotiazol-2-yl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:**



20 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (20% utbytte) som et beige, fast stoff:

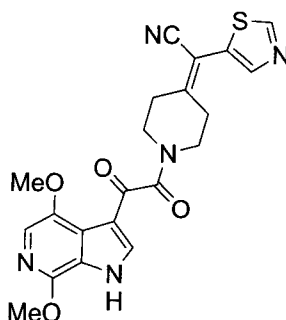
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,95 (m, 2H).

25 LCMS m/e 488 (M+H)⁺.

Eksempel 124

245

Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-tiazol-5-yl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



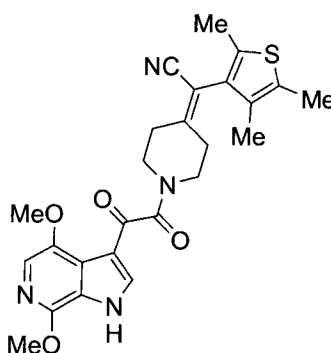
- 5 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (51% utbytte) som et hvitt, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,56 (br s, 1H), 8,79 (s, 0,5H), 8,72 (s, 0,5H), 7,96 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (s, 0,5H), 7,36 (s, 0,5H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J=6,0, 5,6$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J=6,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=6,1, 6,0$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J=5,6, 3,9$ Hz, 1H).

LCMS m/e 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 125

- 15 **Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-(2,3,5-trimetyltien-4-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:**



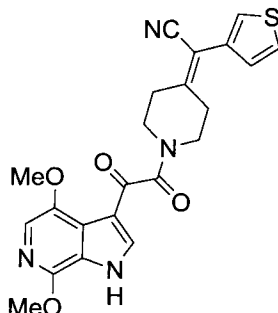
- 20 Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (2% utbytte) som et gult, fast stoff:

LCMS m/e 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

246

Eksempel 126

Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-tien-3-yl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



5

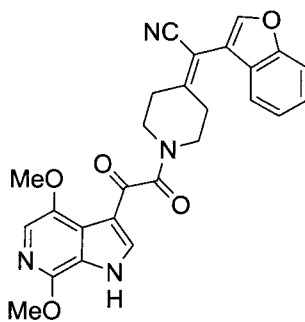
Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (7% utbytte) som et hvitt, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (br s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 4,19 (s, 1,5H), 4,17 (s, 1,5H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,61 (m, 2H).

LCMS m/e 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 127

Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-benzofuran-3-yl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (5% utbytte) som et hvitt, fast stoff:

247

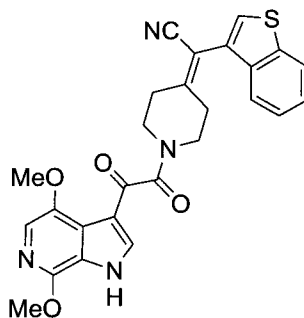
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (br s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 4,03 (s, 1,5H), 4,01 (s, 1,5H), 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 1,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,63 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (m, 2H).

LCMS m/e 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Eksempel 128

Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-benzotien-3-yl-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



10

Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (20% utbytte) som et hvitt, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (br s, 1H), 8,00 (s, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,05 (s, 1,5H), 4,02 (s, 1,5H), 3,90 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 1,5 Hz), 3,85 (s, 1,5H), 3,63 (m, 3H), 3,35 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J=6,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J=5,6, 5,5$ Hz, 1H).

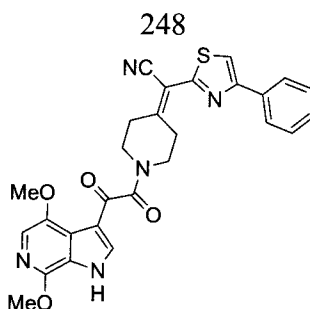
15

LCMS m/e 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Eksempel 129

Fremstilling av 1-[4-(1-cyano-1-(4-fenylthiazol-2-yl)-metylen)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimetoksy-6-azaindol-3-yl)-etan-1,2-dion:



Fremstilt i henhold til den generelle metode ovenfor, hvilket ga tittelforbindelsen (15% utbytte) som et hvitt, fast stoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (br s, 1H), 8,0-7,75 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H),
 5 7,41-7,27 (m, 4H), 4,02 (s, 1,5H), 4,01 (s, 1,5H), 3,91 (dd, J = 6,0, 6,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 5,6, 5,5 Hz, 1H) 2,96 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 6,1, 5,6 Hz, 1H).
 LCMS m/e 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Biologi**

- “ μM ” betyr mikromolar;
- “ml” betyr milliliter;
- “ μl ” betyr mikroliter;
- 15 • “mg” betyr milligram;

Materialene og eksperimentelle prosedyrer anvendt for å oppnå resultatene angitt i Tabeller 1-2 er beskrevet nedenfor.

20 **Celler:**

- Virus-produksjon - Human embryonisk nyrecellelinje, 293T, ble propagert i Dulbecco's Modifisert Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA) inneholdende 10% føtalt bovint serum (FBS, Sigma, St. Louis, MO).
- 25 • Virusinfeksjon - Human epitelcellelinje, HeLa, som uttrykker HIV-1-reseptoren CD4 ble propagert i Dulbecco's Modifisert Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA) inneholdende 10% føtalt bovint serum (FBS, Sigma, St. Louis, MO) og supplert med 0,2 mg/ml Geneticin (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Virus - Enkelt rundt infeksiosøst rapportør-virus ble produsert ved co-transfeksjon av human embryonisk nyre 293 celler med en HIV-1 kappe DNA ekspresjonsvektor og proviral cDNA inneholdende en kappe-delesjonsmutasjon og luciferase-rapportørgen
5 innsatt istedenfor HIV-1 nef sekvenser (Chen et al, Ref. 41). Transfeksjoner ble utført ved anvendelse av lipofectAMINE PLUS reagens som beskrevet av produsenten (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Forsøk

10

1. HeLa CD4 celler ble platet ut i 96 brønn plater med en celletetthet på 1×10^4 celler pr. brønn i 100 µl Dulbecco's Modifisert Eagle Medium inneholdende 10% føtalt bovin serum og inkubert natten over.
- 15 2. Forbindelse ble tilsatt i en 2 µl dimetylsulfoksyd-løsning, slik at den endelige forsøkskonsentrasjon var $\leq 10 \mu\text{M}$.
3. 100 µl enkelt rundt infeksiosøst rapportør-virus i Dulbecco's Modifisert Eagle Medium ble deretter satt til de utplatede celler og forbindelse med en omtrentlig
20 infeksjonsmultiplisitet (MOI) på 0,01, hvilket resulterte i et endelig volum på 200 µl pr. brønn.
4. Viralt infiserte celler ble inkubert ved 37 grader Celsius, i en CO₂-inkubator og høstet 72 timer etter infeksjon.
- 25 5. Viral infeksjon ble overvåket ved å måle luciferase-ekspresjon fra viral DNA i de infiserte celler ved anvendelse av et luciferase rapportørgen forsøkssett, som beskrevet av produsenten (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Infiserte celle-supernatanter ble fjernet og 50 µl lysebuffer ble tilsatt pr. brønn.
30 Etter 15 minutter ble 50 µl friskt rekonstituert luciferase forsøksreagens tilsatt pr. brønn. Luciferase-aktivitet ble deretter kvantifisert ved å måle luminescens ved anvendelse av en Wallac mikrobeta scintillasjonsteller.

6. Prosent hemning for hver forbindelse ble beregnet ved kvantifisering av nivået av luciferase-ekspresjon i celler infisert i nærvær av hver forbindelse som en prosentdel av den observert for celler infisert i fravær av forbindelse og subtraksjon av en slik bestemt verdi fra 100.
- 5

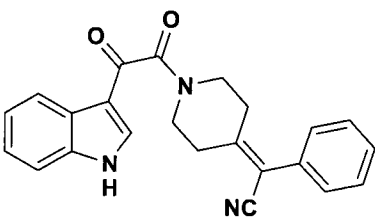
7. EC₅₀ gir en metode for sammenligning av den antivirale potens av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Den effektive konsentrasjon for femti prosent hemning (EC₅₀) ble beregnet med Microsoft Excel Xlfit kurvetilpasning programvare. For hver forbindelse ble kurver dannet fra prosent hemning beregnet ved 10 forskjellige konsentrasjoner ved anvendelse av en fire paramenter logistisk modell (modell 205). EC₅₀-data for forbindelsene er vist i Tabell 2. Tabell 1 er nøkkelen for dataene i Tabell 2.

Resultater

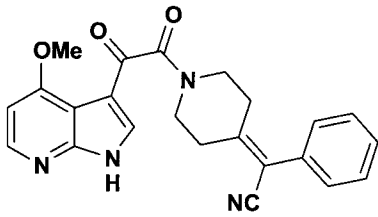
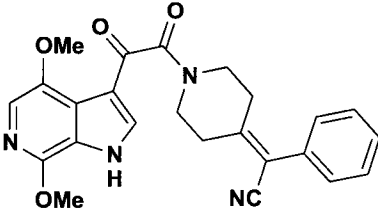
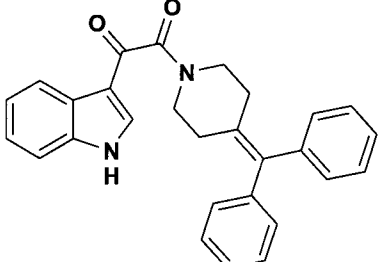
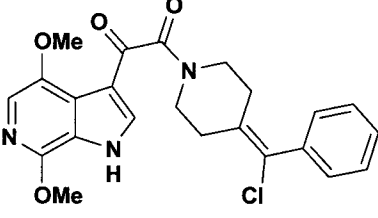
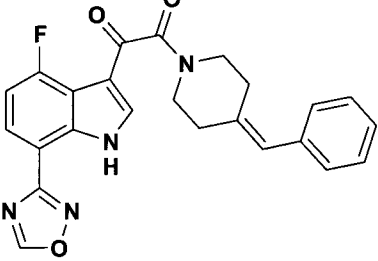
Tabell 1. Nøkkel for biologiske data for EC₅₀

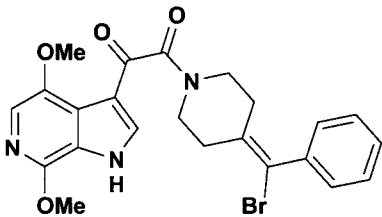
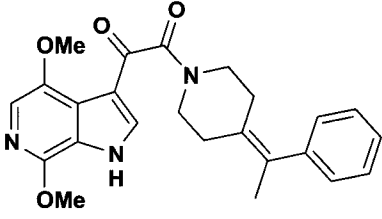
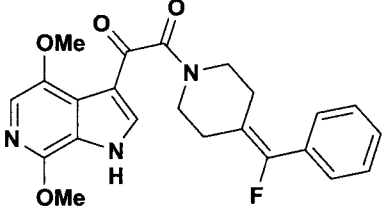
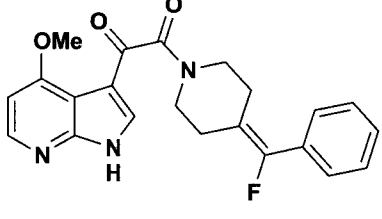
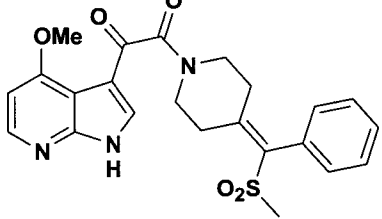
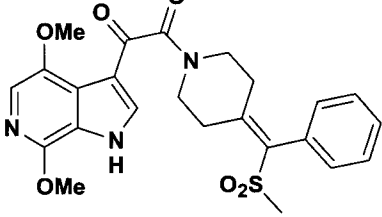
Forbindelser med EC ₅₀ >5µM	Forbindelser med EC ₅₀ >1 µM men <5µM	Forbindelser med EC ₅₀ < 1 µM
Gruppe C	Gruppe B	Gruppe A

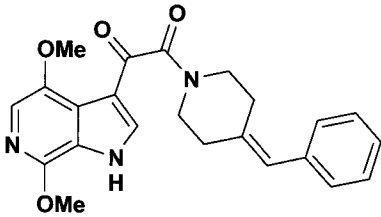
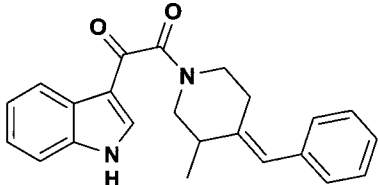
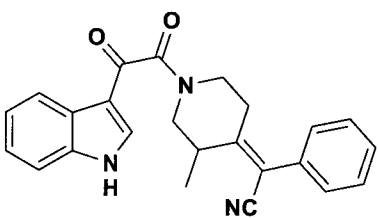
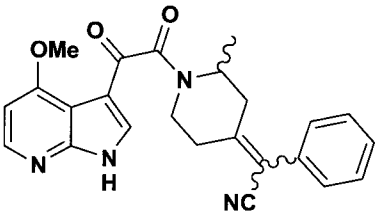
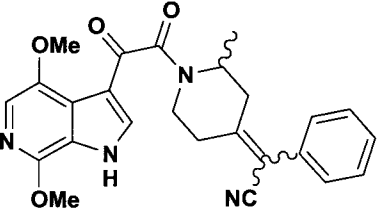
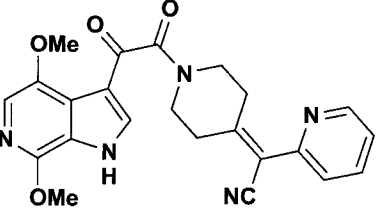
Tabell 2

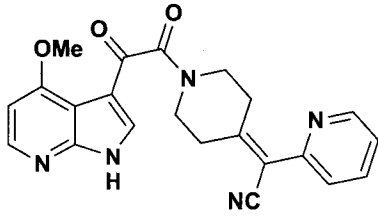
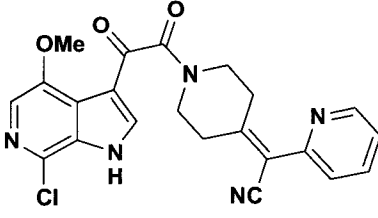
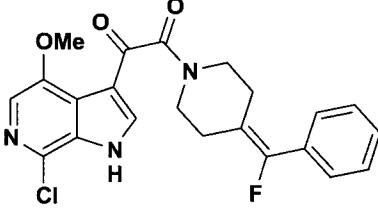
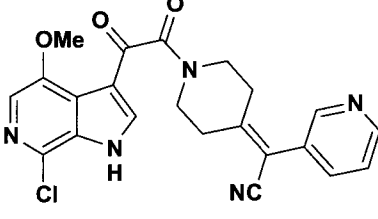
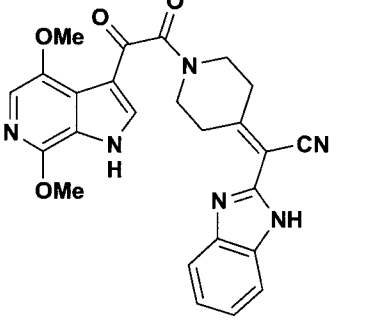
Forb. nr.	Struktur	EC ₅₀ Gruppe fra Tabell 1
Ia Eksempel 1		B

251

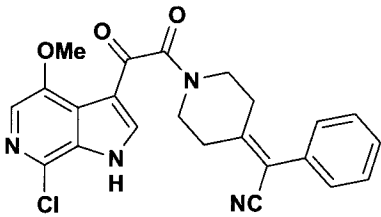
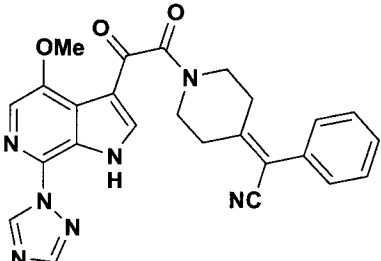
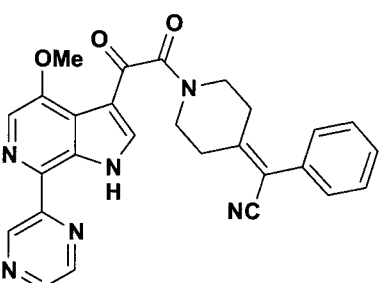
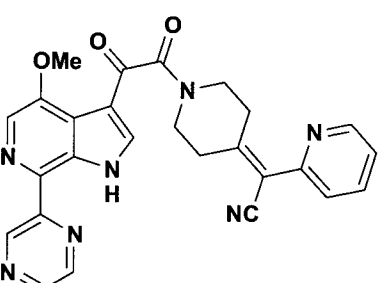
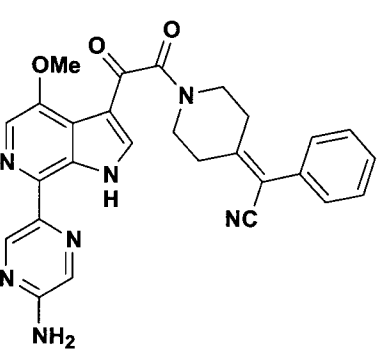
Ib Eksempel 2		A
Ic Eksempel 3		A
Id Eksempel 4		B
Ie Eksempel 5		A
If Eksempel 6		A

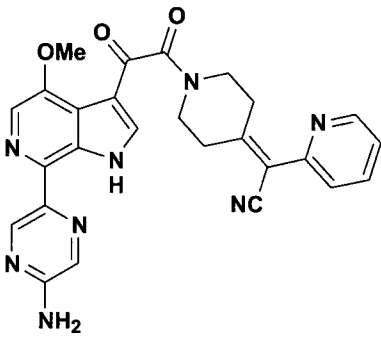
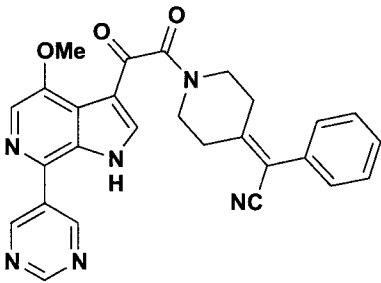
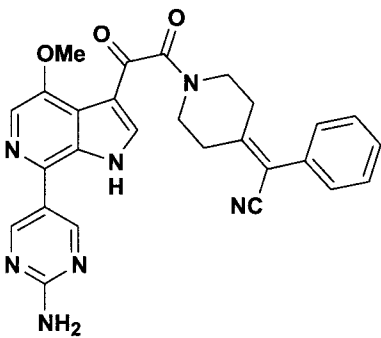
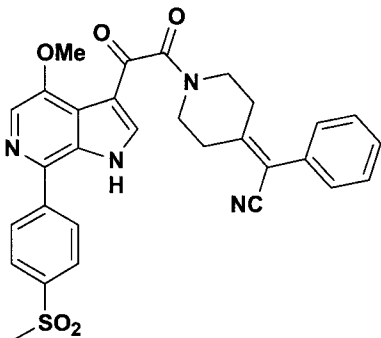
Ig Eksempel 7		A
Ih Eksempel 8		A
Ii Eksempel 9		A
Ij Eksempel 10		A
Ik Eksempel 11		
Il Eksempel 12		B

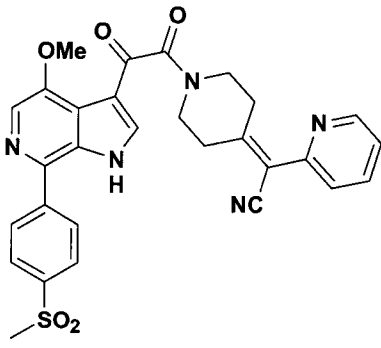
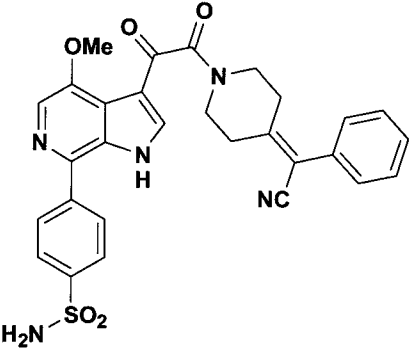
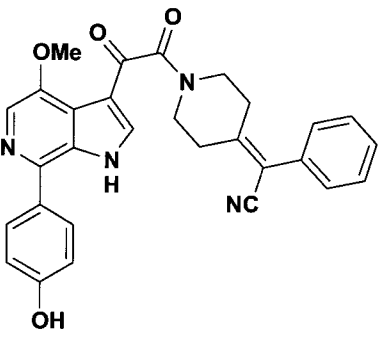
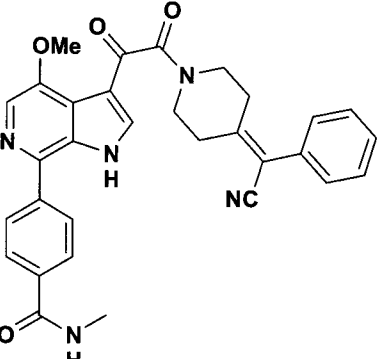
Im Eksempel 13		C
In Eksempel 14		B
Io Eksempel 15		A
Ip Eksempel 16		A
Iq Eksempel 17		A
Is Eksempel 18		A

It Eksempel 19		A
Iu Eksempel 20		A
Iv Eksempel 21		A
Iw Eksempel 22		A
Ix Eksempel 23		A

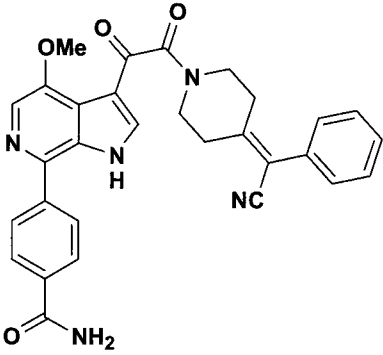
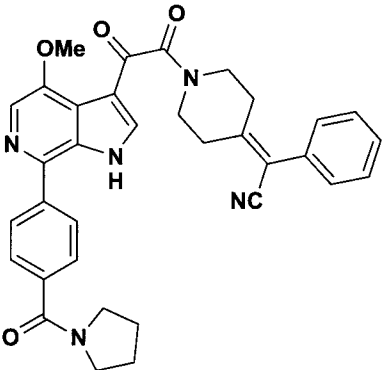
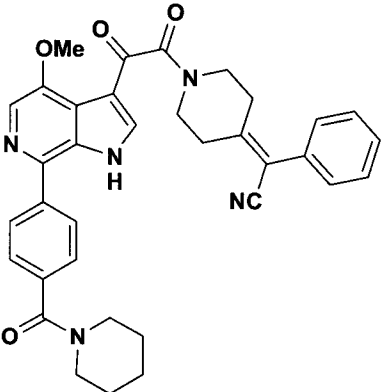
255

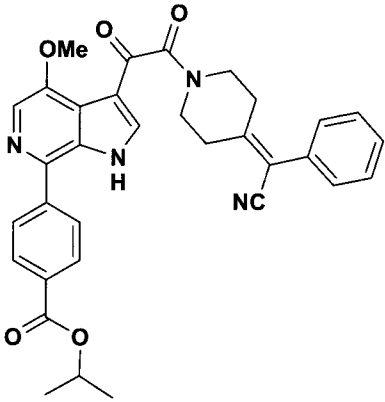
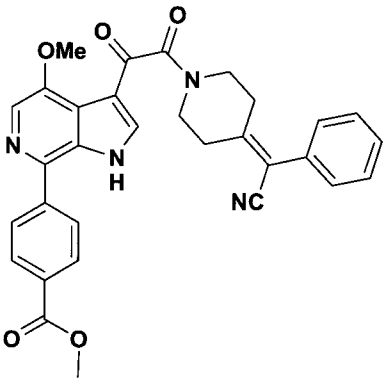
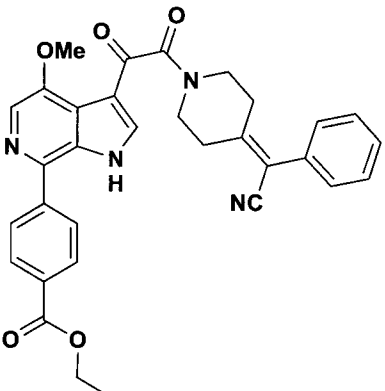
Iy Eksempel 24		A
Eksempel 25		A
I-C-001 Eksempel 26		A
I-C-002 Eksempel 27		A
I-C-003 Eksempel 28		A

I-C-004 Eksempel 29		A
I-C-005 Eksempel 30		A
I-C-006 Eksempel 31		A
I-C-007 Eksempel 32		A

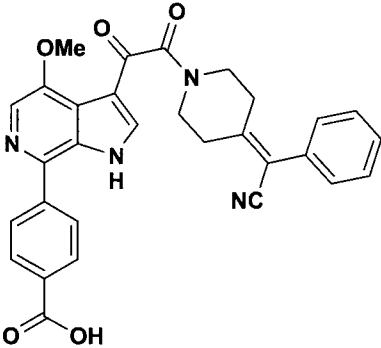
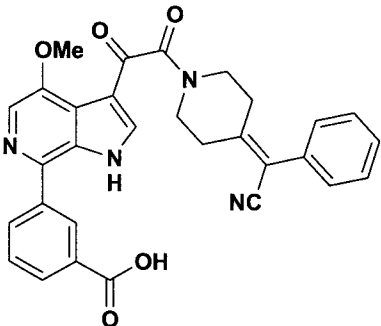
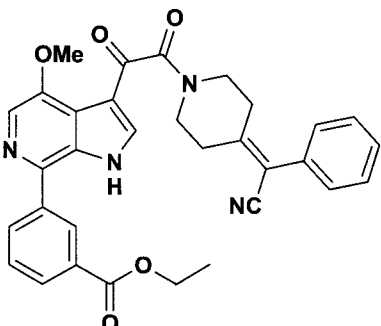
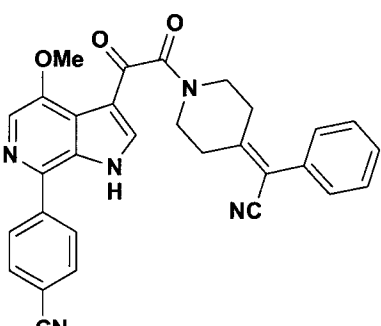
I-C-008 Eksempel 33		A
I-C-009 Eksempel 34		A
I-C-010 Eksempel 35		A
I-C-011 Eksempel 36		A

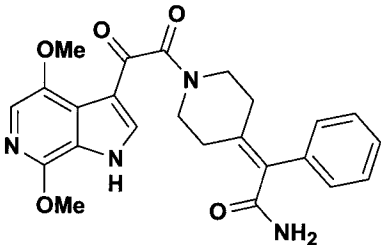
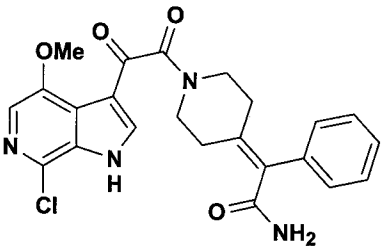
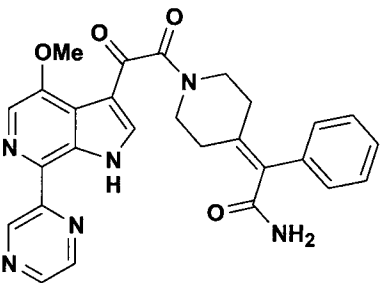
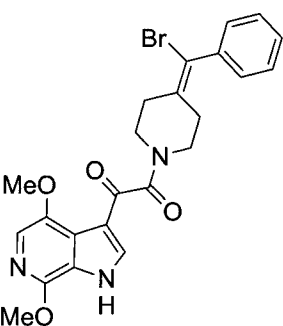
258

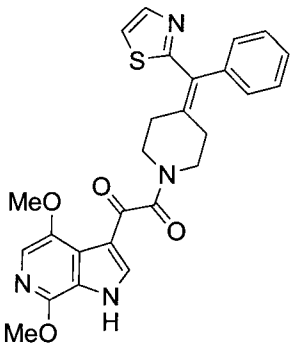
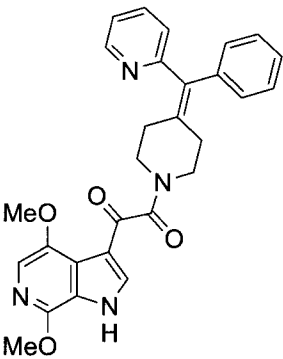
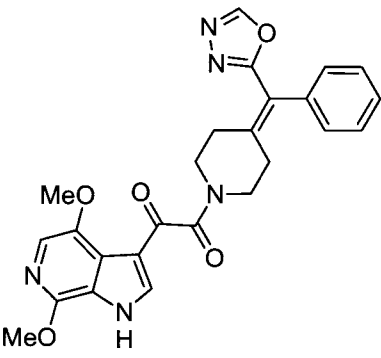
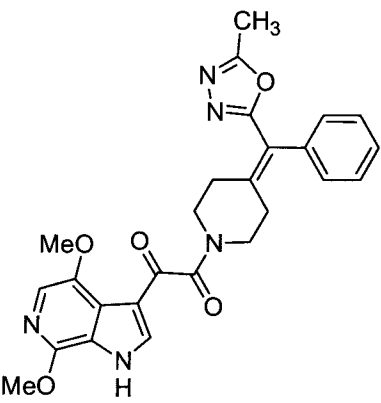
I-C-012 Eksempel 37		A
I-C-013 Eksempel 38		A
I-C-014 Eksempel 39		A

I-C-015 Eksempel 40	 <chem>CC(C)OC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CCN(CC3C=C(C#N)c4ccccc4)C(=O)O)c(OC)c2</chem>	A
I-C-016 Eksempel 41	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CCN(CC3C=C(C#N)c4ccccc4)C(=O)O)c(OC)c2</chem>	A
I-C-017 Eksempel 42	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CCN(CC3C=C(C#N)c4ccccc4)C(=O)O)c(OC)c2</chem>	A

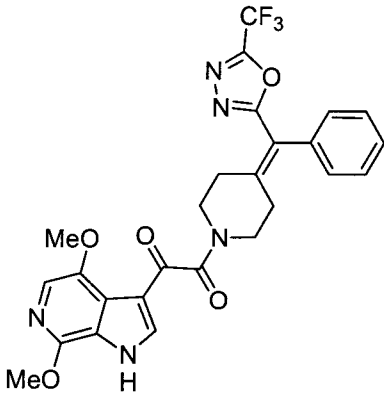
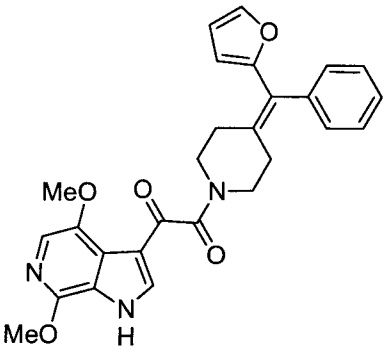
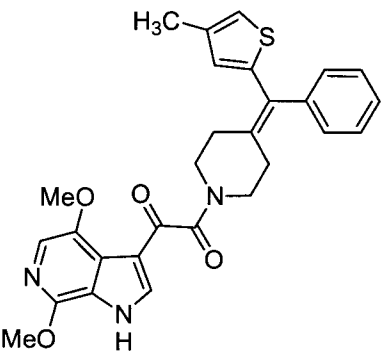
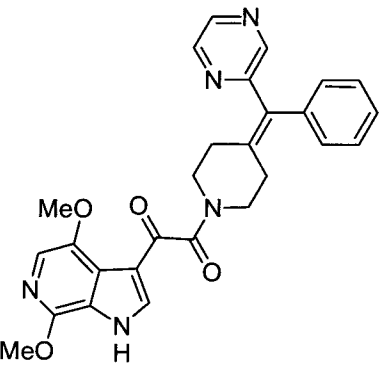
260

I-C-018 Eksempel 43		A
I-C-019 Eksempel 44		A
I-C-020 Eksempel 45		A
I-C-021 Eksempel 46		A

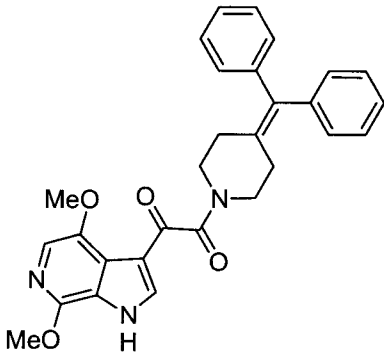
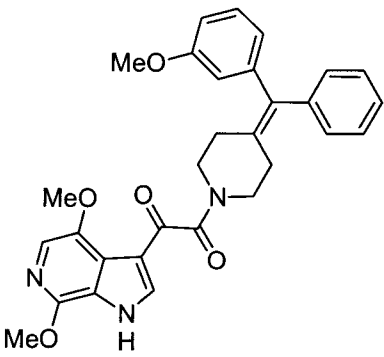
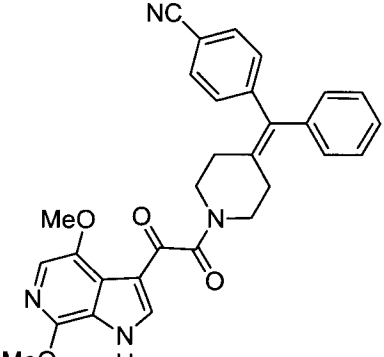
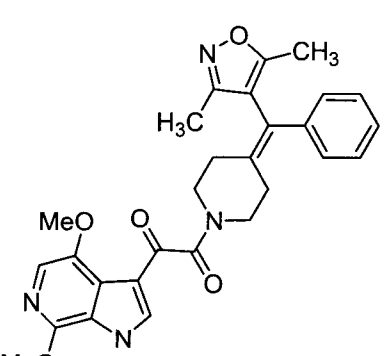
I-A-001 Eksempel 47		A
I-A-002 Eksempel 48		B
I-A-003 Eksempel 49		A
Eksempel 48a		A

Eksempel 49a		A
Eksempel 50		A
Eksempel 51		A
Eksempel 52		A

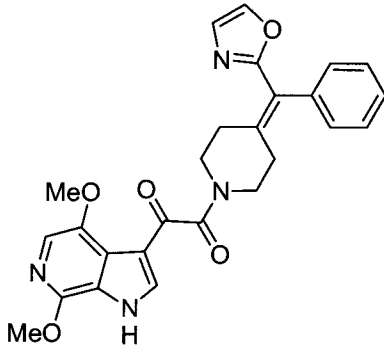
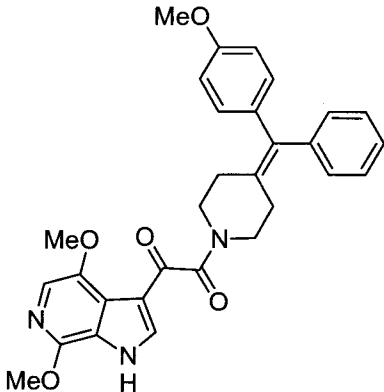
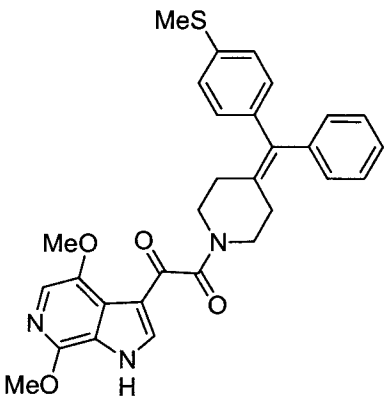
263

Eksempel 53		A
Eksempel 54		A
Eksempel 55		A
Eksempel 56		A

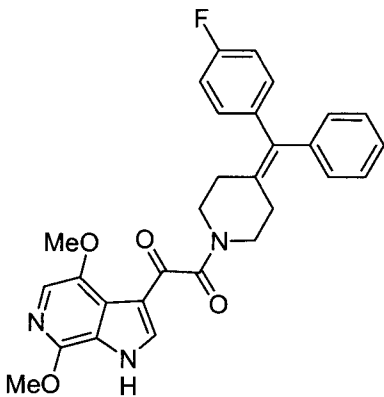
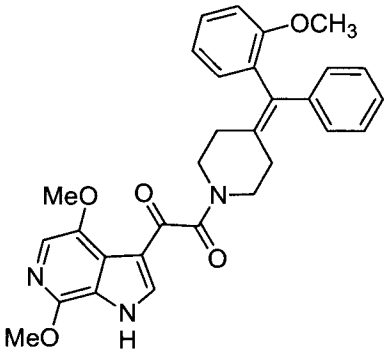
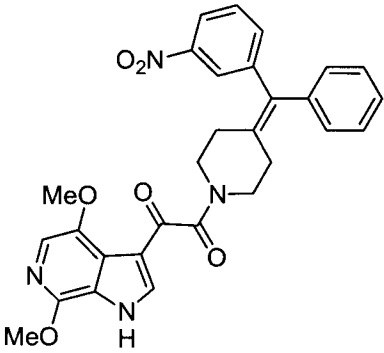
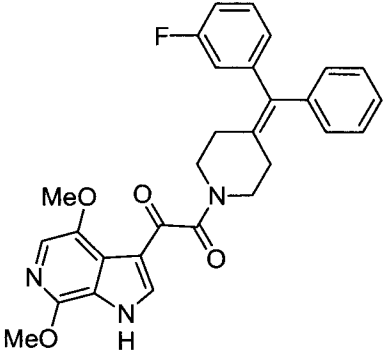
264

Eksempel 57		A
Eksempel 58		A
Eksempel 59		A
Eksempel 60		A

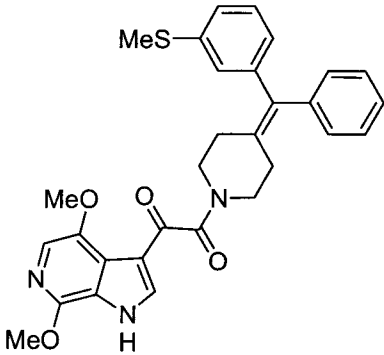
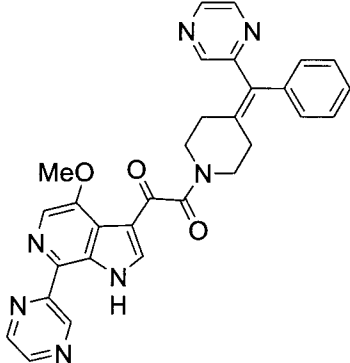
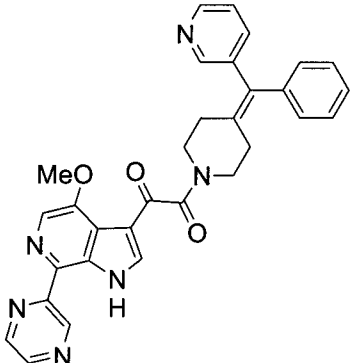
265

Eksempel 61		A
Eksempel 62		A
Eksempel 63		A

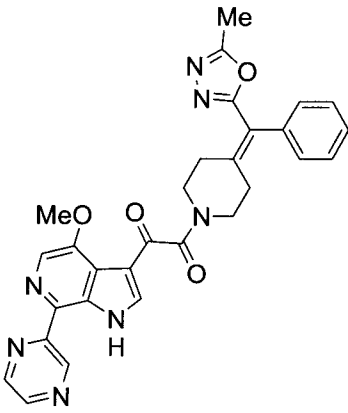
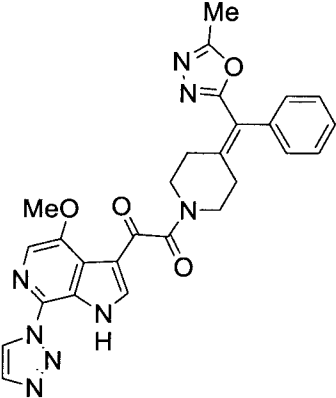
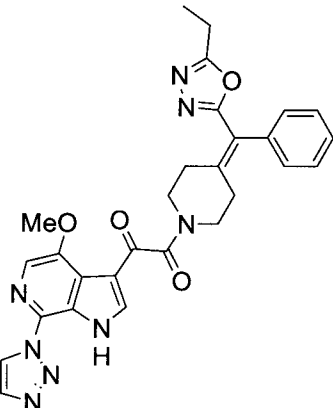
266

Eksempel 64		A
Eksempel 65		A
Eksempel 66		A
Eksempel 67		A

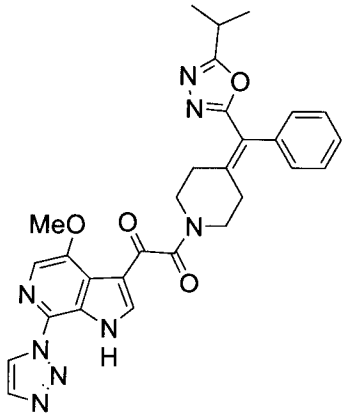
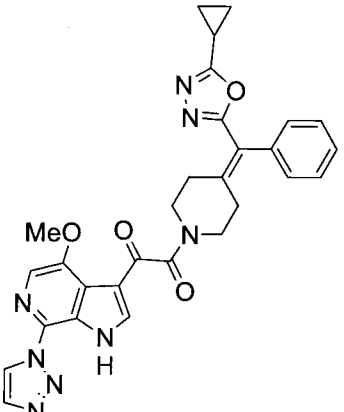
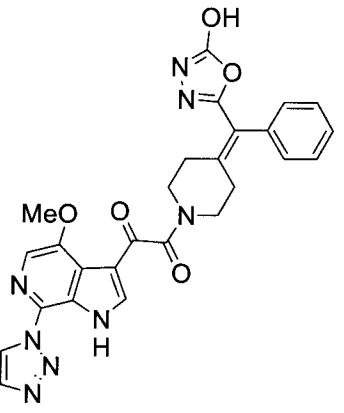
267

Eksempel 68	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C=CC(=C4)S)C5=CC=CC=C5)C(=O)O)nc1OC</chem>	A
Eksempel 70	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C=CC(=N)N)C5=CC=CC=C5)C(=O)O)nc1OC</chem>	A
Eksempel 71	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C=CC(=N)N)C5=CC=CC=C5)C(=O)O)nc1OC</chem>	A

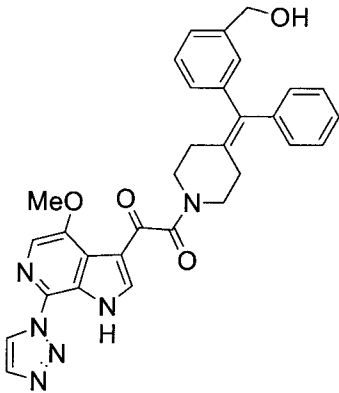
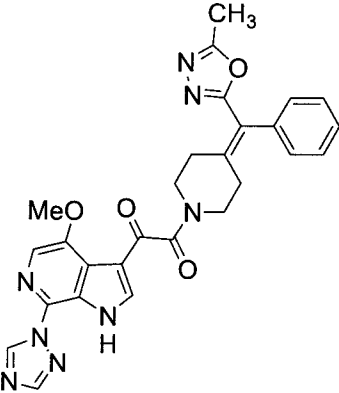
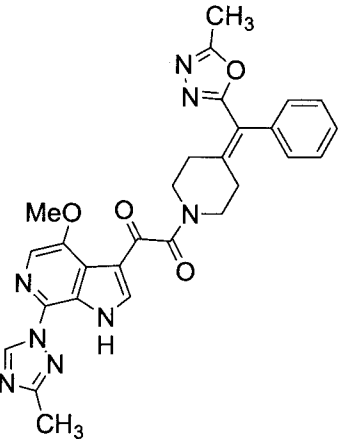
268

Eksempel 72		A
Eksempel 73		A
Eksempel 74		A

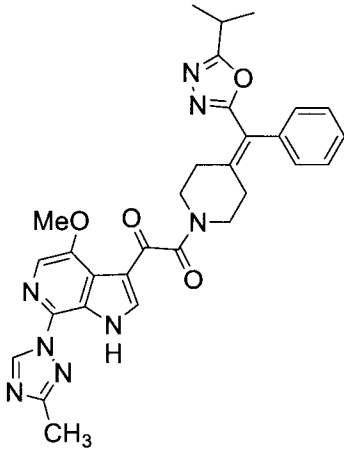
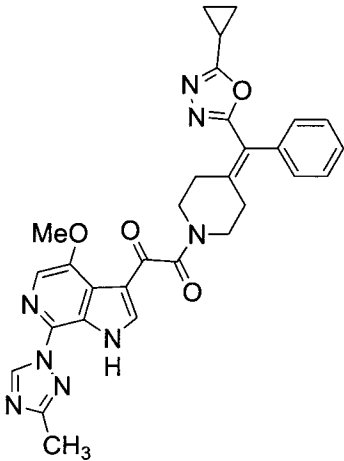
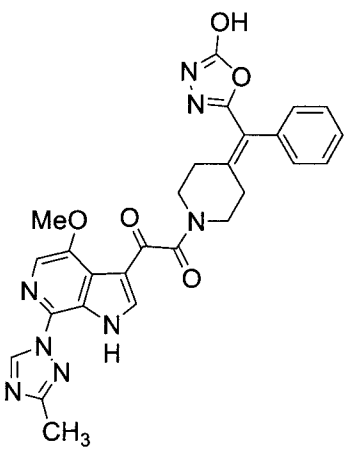
269

Eksempel 75		A
Eksempel 76		A
Eksempel 77		A

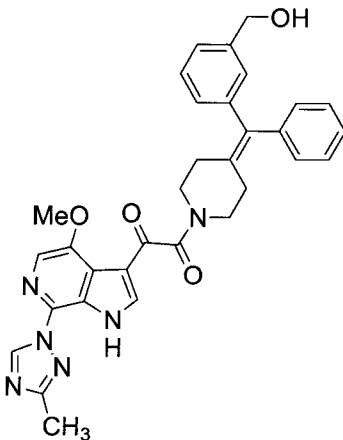
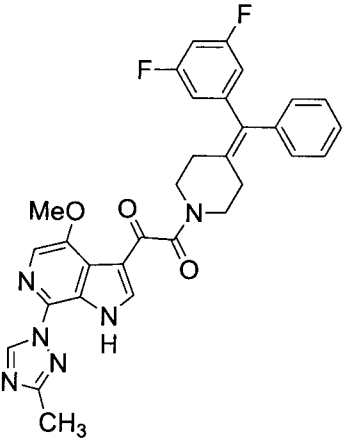
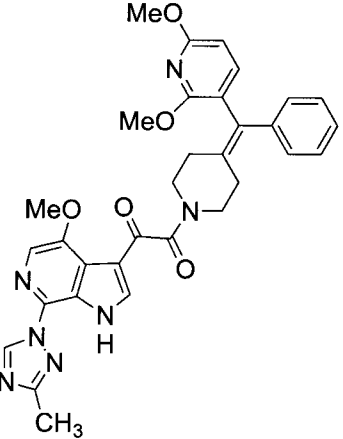
270

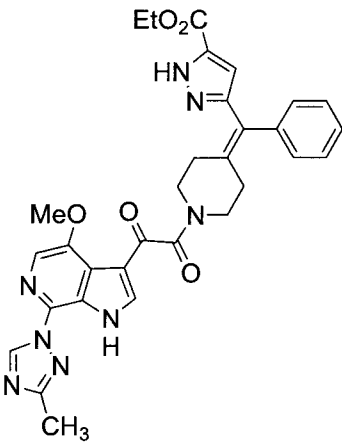
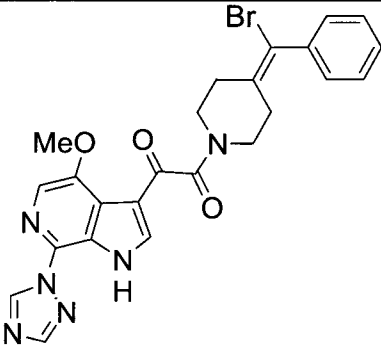
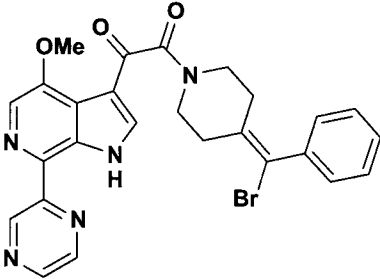
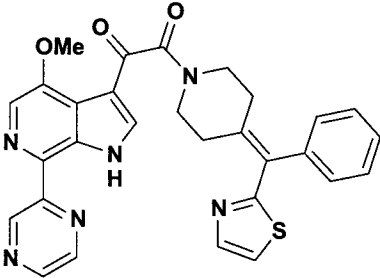
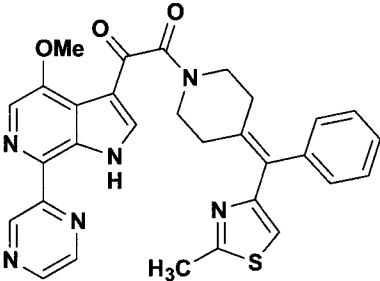
Eksempel 78		A
Eksempel 79		A
Eksempel 80		A

271

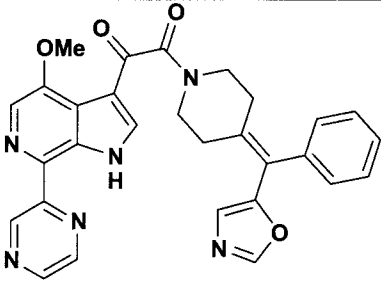
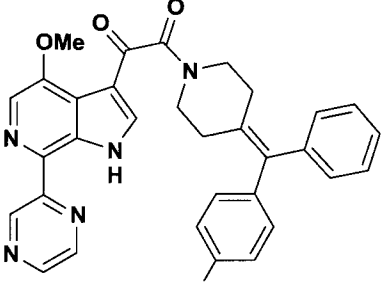
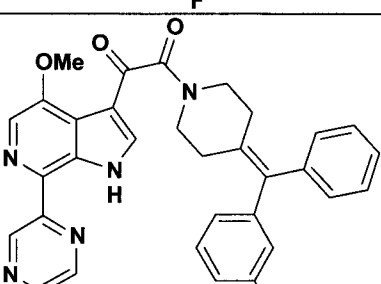
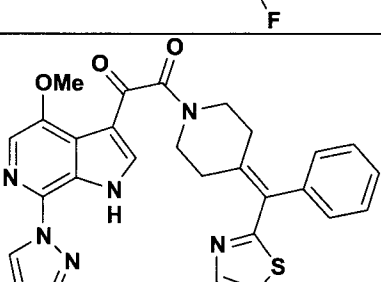
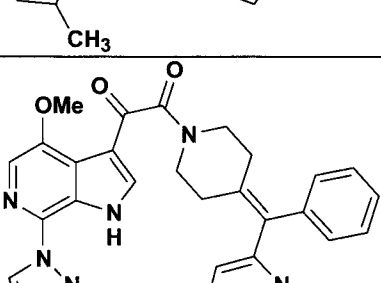
Eksempel 81	 <chem>CC(C)C1=CN=C(O1)C(=C2C(=CC(=C2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=C4C(=CC(=C4)C(=O)N5C=CN(C5)C6=CC=CC=C6)C=C4)OC)N=C7N=CN(C7)N6</chem>	A
Eksempel 82	 <chem>C1CC2=CN=C(O2)C(=C3C(=CC(=C3)C(=O)N4CCN(CC4)C(=C5C(=CC(=C5)C(=O)N6C=CN(C6)C7=CC=CC=C7)C=C5)OC)N=C8N=CN(C8)N9</chem>	A
Eksempel 83	 <chem>OC1=NN=C(O1)C(=C2C(=CC(=C2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=C4C(=CC(=C4)C(=O)N5C=CN(C5)C6=CC=CC=C6)C=C4)OC)N=C7N=CN(C7)N8</chem>	A

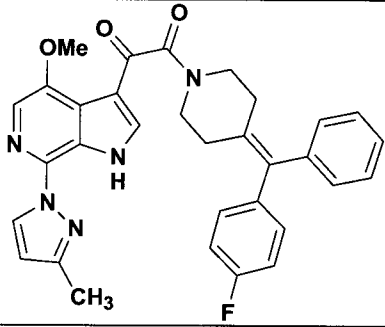
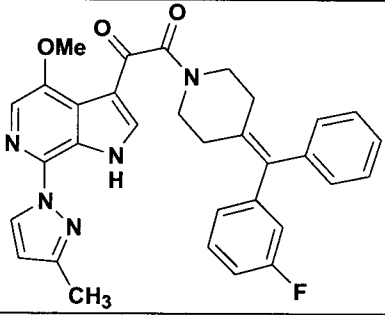
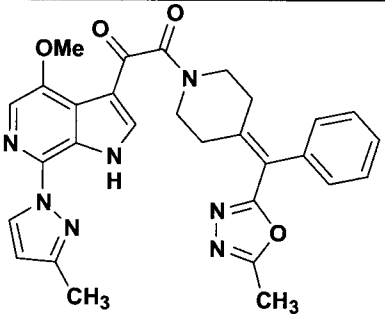
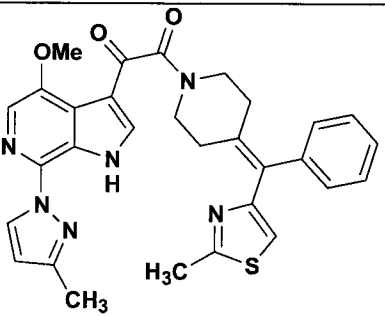
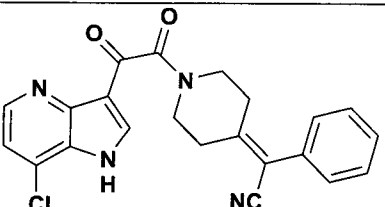
272

Eksempel 84		A
Eksempel 85		A
Eksempel 86		

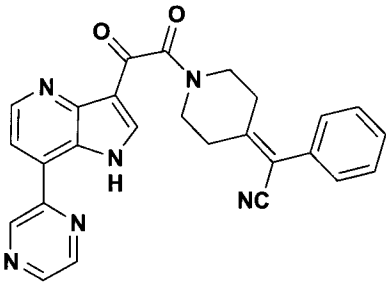
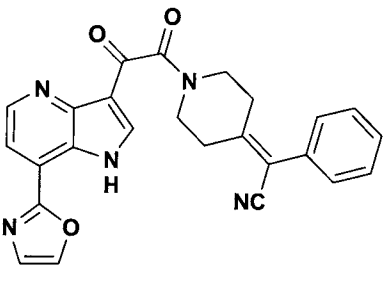
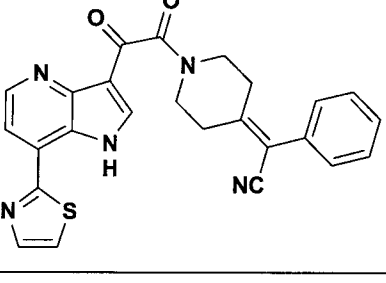
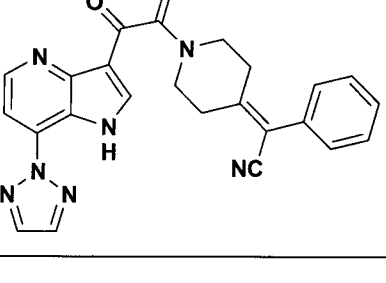
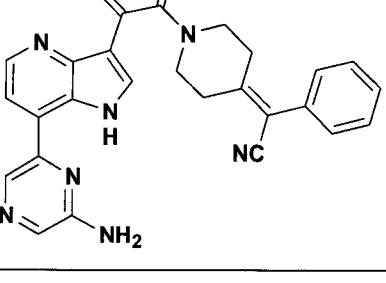
Eksempel 87		A
Eksempel 88		A
Eksempel 89		A
Eksempel 90		A
Eksempel 91		A

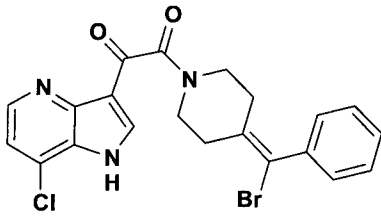
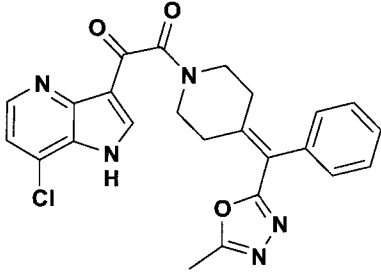
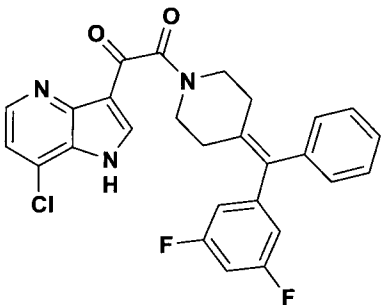
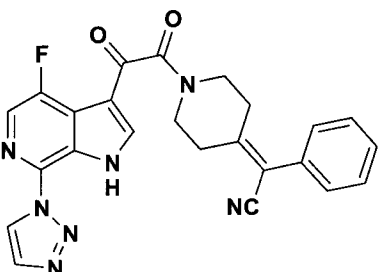
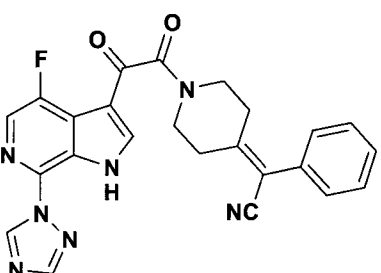
274

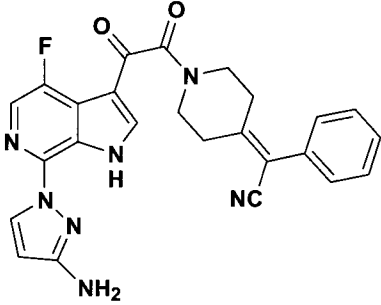
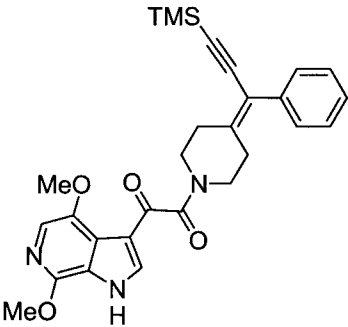
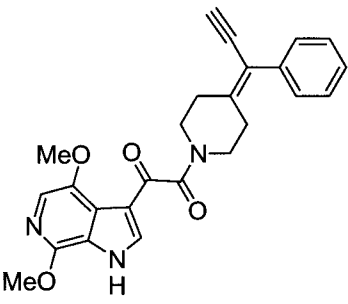
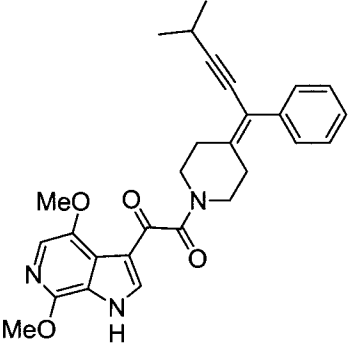
Eksempel 92		A
Eksempel 93		A
Eksempel 94		A
Eksempel 95		A
Eksempel 96		A

Eksempel 97		A
Eksempel 98		A
Eksempel 99		A
Eksempel 100		A
Eksempel 101		A

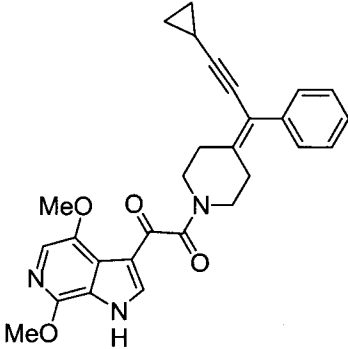
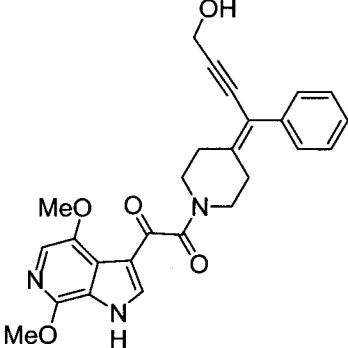
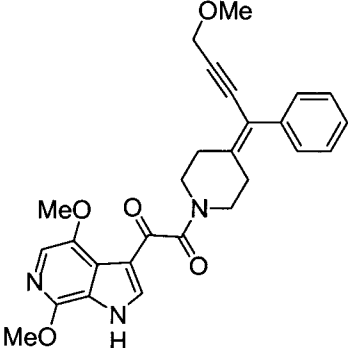
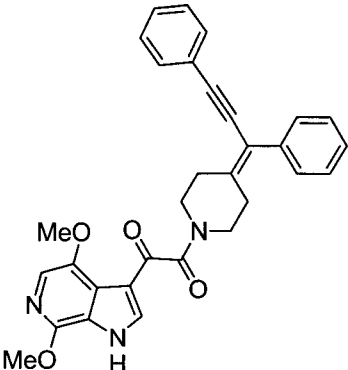
276

Eksempel 102		A
Eksempel 103		A
Eksempel 104		A
Eksempel 105		A
Eksempel 106		A

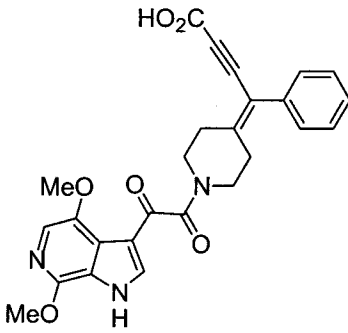
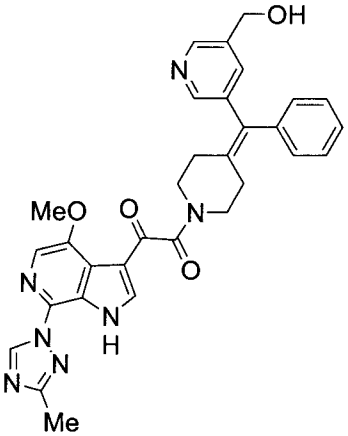
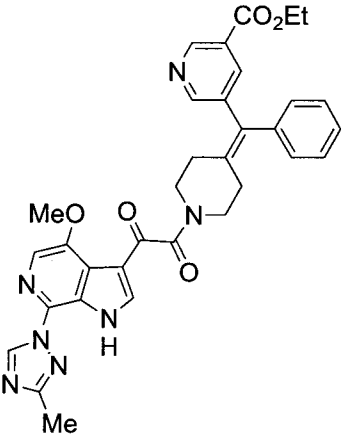
Eksempel 107		A
Eksempel 108		A
Eksempel 109		A
Eksempel 109A		A
Eksempel 110		A

Eksempel 111		A
Eksempel 112		A
Eksempel 113		A
Eksempel 114		A

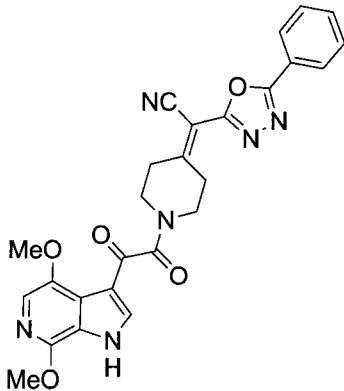
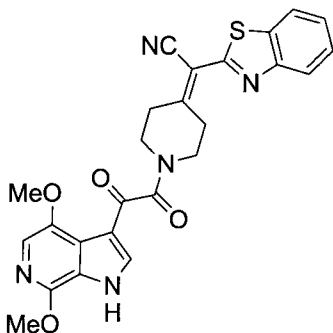
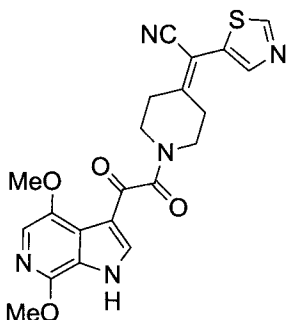
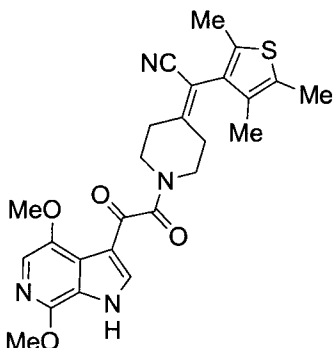
279

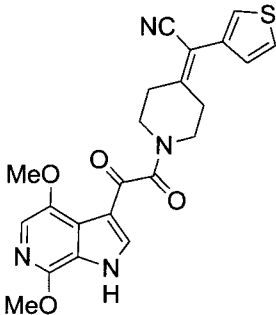
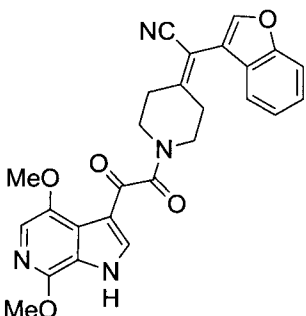
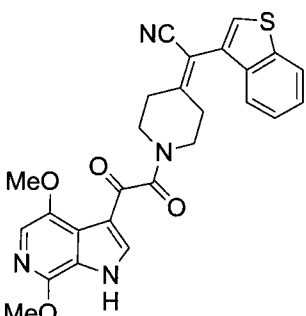
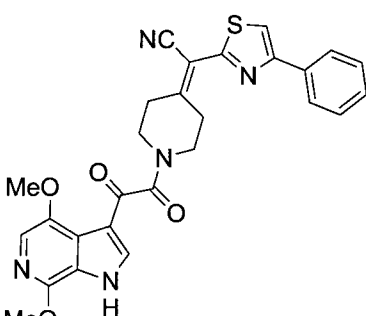
Eksempel 115		A
Eksempel 116		A
Eksempel 117		A
Eksempel 118		A

280

Eksempel 119		A
Eksempel 120		A
Eksempel 121		AA

281

Eksempel 122	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC5=CC=CC=C5N4)C(=O)N</chem>	C
Eksempel 123	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC5=CC=CC=C5S4)C(=O)N</chem>	C
Eksempel 124	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC5=CC=CC=C5S4)C(=O)N</chem>	A
Eksempel 125	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC5=C(C)S(C)C(C)=C5)C(=O)N</chem>	C

Eksempel 126		A
Eksempel 127		A
Eksempel 128		A
Eksempel 129		C

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt, parenteralt (omfattende subkutane injeksjoner, intravenøse, intramuskulære, intrasternale injeksjons- eller infusjonsteknikker), ved inhaleringsspray eller rektalt, i

doseenhetspreparater inneholdende konvensjonelle ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, adjuvantia og fortynningsmidler.

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes videre anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et farmasøytisk preparat og et farmasøytisk preparat
5 for behandling av virale infeksjoner så som HIV-infeksjon og AIDS.

Det farmasøytiske preparatet kan være i form av oralt administrerbare suspensjoner eller tabletter; nasale spray-preparater, sterile injiserbare preparater, for eksempel som sterile injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner eller suppositorier.

10 Når administrert oralt som en suspensjon blir disse preparater fremstilt i henhold til teknikker velkjent på området farmasøytisk formulering og kan inneholde mikrokrySTALLinsk cellulose for å gi volum, alginsyre eller natriumalginat som et suspenderingsmiddel, metylcellulose som en viskositetsforbedrer og søtnings/smaksgivende midler kjent på området. Som tabletter for umiddelbar
15 frigjøring kan disse preparater inneholde mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat, stivelse, magnesiumstearat og laktose og/eller andre tilsetningsmidler, bindemidler, fyllmidler, desintegreringsmidler, fortynningsmidler og smøremidler kjent på området.

De injiserbare løsninger eller suspensjoner kan formuleres i henhold til kjent teknikk, ved anvendelse av egnede ikke-toksiske, parenteralt akseptable
20 fortynningsmidler eller løsningsmidler, så som mannitol, 1,3-butandiol, vann, Ringer's løsning eller isotonisk natriumklorid-løsning eller egnede dispergerings- eller fukte- og suspenderingsmidler, så som sterile, blandede, fikserte oljer, omfattende syntetiske mono- eller diglycerider og fettsyrer, omfattende oleinsyre.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt til
25 mennesker i et doseområde på 1 til 100 mg/kg kroppsvekt i oppdelte doser. Et foretrukket doseområde er 1 til 10 mg/kg kroppsvekt oralt i oppdelte doser. Et annet foretrukket doseområde er 1 til 20 mg/kg kroppsvekt i oppdelte doser. Det vil imidlertid forstås at det spesifikke dosenivå og hyppighet av dosering for hvilken som helst spesiell pasient kan varieres og vil avhenge av en rekke faktorer omfattende
30 aktiviteten til den spesifikke forbindelse som anvendes, den metabolske stabilitet og virkningsvarighet av den forbindelsen, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, metode og tid for administrering, utskillingshastighet, medikament-kombinasjon, alvorlighetsgraden av den spesielle lidelsen og verten som gjennomgår terapi.

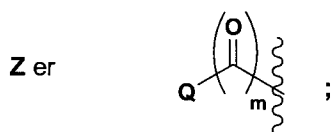
PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel I, omfattende farmasøytisk akseptable salter derav,

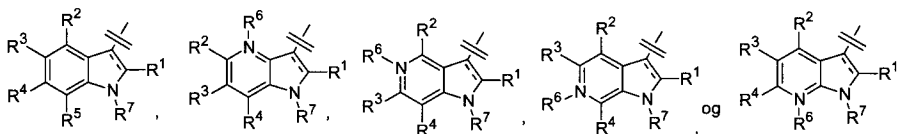


(I)

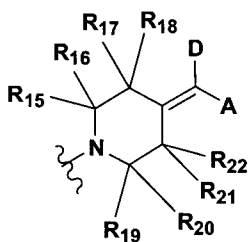
hvor:



Q er valgt fra gruppen bestående av:



-W- er



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, nitro, COOR^8 , XR^9 og B;

m er 2;

R^6 er O eller eksisterer ikke;

R^7 er $(CH_2)_nR^{10}$;

n er 0-6;

- 5 R^{10} er valgt fra gruppen bestående av H, (C_{1-6}) alkyl, $-C(O)-(C_{1-6})$ alkyl, $C(O)$ -fenyl og $CONR^{11}R^{12}$;

R^{11} og R^{12} er hver uavhengig H, (C_{1-6}) alkyl eller fenyl;

- 10 - - representerer en karbon-karbon-binding eller eksisterer ikke;

D er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkynyl, (C_{3-6}) cykloalkyl, halogen, cyano, $-CONR^{32}R^{33}$, $-SO_2R^{32}$, COR^{32} , $COOR^8$, tetrahydrofuryl, pyrrolidiny, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte

- 15 (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkynyl, fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl;

20

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen K; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, benzooksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl og triazolyl;

25

med det forbehold at når m er 1 og A er benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl eller 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl er D ikke -H;

30

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og (C_{1-6}) alkyl; hvor (C_{1-6}) alkyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige av halogen, amino, OH, CN eller NO_2 ;

- B er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl, C(O)NR²³R²⁴, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, fenyl og heteroaryl uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til tre like eller forskjellige substituenten valgt fra F; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av
- 5 pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, benzotienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, benzooksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl og triazolyl;
- 10 F er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl cyano, fenyl, heteroaryl, heteroalicyklyl, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR²⁵C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR²⁶R²⁷, morfolino, nitro, -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR²⁵S(O)₂-R²⁶, piperazinyl, N-Me-piperazinyl, C(O)H, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR²⁹R³⁰; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med én til tre like eller
- 15 forskjellige halogenatomer eller én til tre metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; heteroalicyklyl er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, N-metyl piperazin, piperidin, tetrahydrofuran,
- 20 tetrahydropyran, azepin og morfolin;
- G er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₆)cykloalkyl cyano, trimetylsilyl, fenyl, heteroaryl, heteroalicyklyl, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR²⁵C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR²⁶R²⁷, -C(O)NR²⁶R²⁷, morfolino, nitro,
- 25 -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR²⁵S(O)₂-R²⁶, piperazinyl, N-Me-piperazinyl, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR²⁹R³⁰; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogenatomer eller én til tre metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl,
- 30 pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; heteroalicyklyl er valgt fra gruppen bestående av aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperazin, N-metyl-piperazin, piperidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepin og morfolin;

K er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₃)alkyl, hydroksy, (C₁₋₃)alkoksy, halogen og -NR²⁶R²⁷; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer;

- 5 R⁸, R⁹ og R²⁸ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl;

X er valgt fra gruppen bestående av NR³¹, O og S;

- 10 R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³⁰, R³¹ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoksy, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, fenyl og heteroaryl uavhengig er eventuelt substituert med én til tre like eller forskjellige grupper J; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl;

15

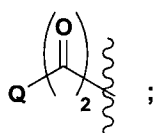
- J er valgt fra gruppen bestående av (C₁₋₆)alkyl, fenyl, heteroaryl, hydroksy, (C₁₋₆)alkoksy, halogen, benzyl, -NR³²C(O)-(C₁₋₆)alkyl, -NR³²R³³, morfolino, nitro, -S(C₁₋₆)alkyl, -SPh, NR³²S(O)₂-R³³, piperazinyl, N-Me-piperazinyl, (CH₂)_nCOOR²⁸ og -CONR³²R³³; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, heteroaryl eller fenyl eventuelt er substituert med
20 ett til tre like eller forskjellige halogenatomer, amino- eller metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; og

- 25 R³² og R³³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og (C₁₋₆)alkyl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med én til tre like eller forskjellige halogen-, metyl- eller CF₃-grupper.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvor:

30

Z er



R^1 er hydrogen;

- - representerer en karbon-karbon binding; og

5

R^6 er fraværende.

3. Forbindelse ifølge krav 2 hvor:

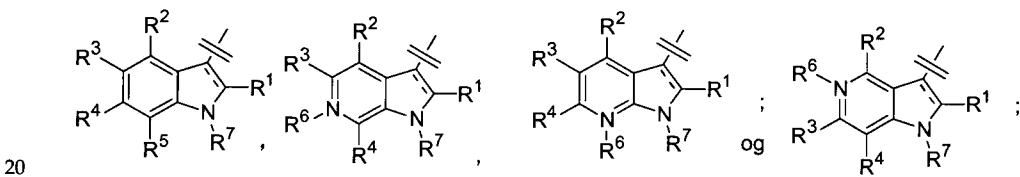
10 R^7 er hydrogen; og

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} er hver uafhængig H eller metyl med det forbehold at maksimalt én av R^{15} - R^{22} er metyl.

15 4. Forbindelse ifølge krav 3 hvor:

Q er et element valgt fra grupper (A) og (B) bestående av:

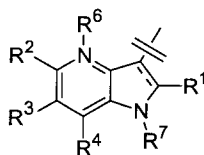
(A)



forutsatt at R^2 og R^3 hver uafhængig er hydrogen, metoksy eller halogen; og

(B)

25



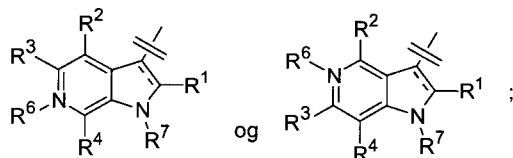
forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen.

289

5. Forbindelse ifølge krav 4 hvor:

Q er et element valgt fra grupper (A), (B) og (C) bestående av:

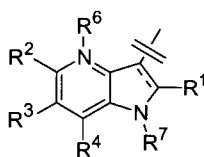
5 (A)



forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen;

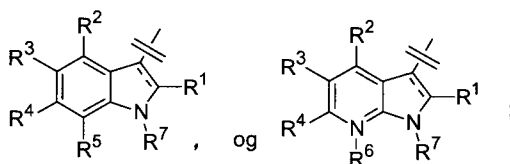
10 R^3 er hydrogen;

(B)



15 forutsatt at R^2 og R^3 er hydrogen; og

(C)



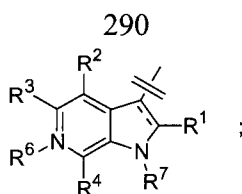
20 forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen; og

R^3 og R^4 er hydrogen.

6. Forbindelse ifølge krav 4 hvor:

25

Q er



forutsatt at R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen;

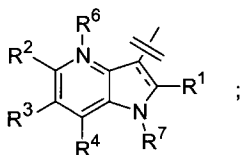
5 R^3 er hydrogen; og

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksey, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

10

7. Forbindelse ifølge krav 4 hvor:

Q er



15

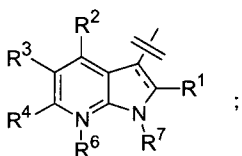
R^2 og R^3 er hydrogen; og

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksey, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

20

8. Forbindelse ifølge krav 4 hvor:

Q er



25

291

R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen;

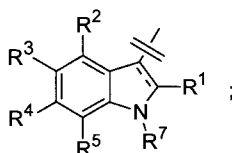
R^3 og R^4 er hydrogen; og

- 5 A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksey, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

9. Forbindelse ifølge krav 4 hvor:

10

Q er:



- 15 R^2 er hydrogen, metoksy eller halogen;

R^3 og R^4 er hydrogen; og

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksey, metyl eller amino;

- 20 og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

10. Forbindelse ifølge krav 3 hvor:

B er valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte

- 25 fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

11. Forbindelse ifølge krav 5 hvor:

B er valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

5 12. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

B er valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

10

13. Forbindelse ifølge krav 7 hvor:

B er valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige

15 halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

14. Forbindelse ifølge krav 9 hvor:

B er valgt fra gruppen bestående av $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte
20 fenyl eller heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

15. Forbindelse ifølge krav 10 hvor:

25 B er $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

16. Forbindelse ifølge krav 10 hvor:

B er heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller
30 forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

17. Forbindelse ifølge krav 11 hvor:

B er $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$.

18. Forbindelse ifølge krav 11 hvor:

5

B er heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

10 19. Forbindelse ifølge krav 12 hvor:

B er $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$.

20. Forbindelse ifølge krav 12 hvor:

15

B er heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

20 21. Forbindelse ifølge krav 13 hvor:

B er $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$.

22. Forbindelse ifølge krav 13 hvor:

25

B er heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

30 23. Forbindelse ifølge krav 14 hvor:

B er $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$.

24. Forbindelse ifølge krav 14 hvor:

B er heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller fra én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F.

25. Forbindelse ifølge krav 3 hvor:

D er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkynyl, (C₃₋₆) cykloalkyl, halogen, cyano, -CONR³²R³³, -SO₂R³², COR³², COOR⁸, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkynyl, fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; heteroaryl er (1) en femleddet ring valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl og triazolyl; eller (2) en seksleddet ring valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; og

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksy, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

26. Forbindelse ifølge krav 5 hvor:

D er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkynyl, (C₃₋₆) cykloalkyl, halogen, cyano, -CONR³²R³³, -SO₂R³², COR³², COOR⁸, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl fenyl og heteroaryl; hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkynyl, fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; heteroaryl er (1) en femleddet ring valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl og triazolyl eller (2) en seksleddet ring valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl; og

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl og heteroaryl; hvor nevnte fenyl og heteroaryl hver uavhengig er eventuelt substituert med én av fluor, hydroksy, metyl eller amino; og heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av pyridinyl, furanyl og tienyl.

5

27. Forbindelse ifølge krav 25 hvor:

D er (C₁₋₆)alkyl, hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

10

28. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

D er (C₁₋₆)alkyl, hvor nevnte (C₁₋₆)alkyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

15

29. Forbindelse ifølge krav 25 hvor:

D er (C₁₋₆)alkynyl, hvor nevnte (C₁₋₆)alkynyl eventuelt er substituert med én av gruppen G.

20

30. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

D er (C₁₋₆)alkynyl, hvor nevnte (C₁₋₆)alkynyl eventuelt er substituert med én av gruppen G.

25

31. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

D er (C₃₋₆) cykloalkyl.

32. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

30

D er -CONR³²R³³.

33. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

D er $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$.

34. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

5

D er halogen.

35. Forbindelse ifølge krav 3 hvor:

10 D er fenyl hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

36. Forbindelse ifølge krav 5 hvor:

15 D er fenyl hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

37. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

20 D er fenyl hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

38. Forbindelse ifølge krav 37 hvor:

25 D er fenyl hvor nevnte fenyl eventuelt er substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; og

A er fenyl eller pyridyl.

30 39. Forbindelse ifølge krav 38 hvor:

D er 3,5-difluor-fenyl.

40. Forbindelse ifølge krav 38 hvor:

D er 3-hydroksymetyl-fenyl.

5 41. Forbindelse ifølge krav 38 hvor:

D er 3-metyl-fenyl hvor metyl er substituert med en enkel heteroaryl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med ett til tre like eller forskjellige halogenatomer eller én til tre metylgrupper; heteroaryl er valgt fra gruppen bestående av furanyl, tienyl, 10 tiazolyl, isotiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl og pyrimidinyl.

42. Forbindelse ifølge krav 3 hvor:

15 D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

43. Forbindelse ifølge krav 26 hvor:

20 D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

44. Forbindelse ifølge krav 43 hvor:

25 A er fenyl eller pyridyl.

45. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt 30 fra gruppen G.

46. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G; og

A er fenyl eller pyridyl.

5

47. Forbindelse ifølge krav 7 hvor:

D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

10

48. Forbindelse ifølge krav 7 hvor:

A er fenyl eller pyridyl.

15

49. Forbindelse ifølge krav 8 hvor:

D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

20

50. Forbindelse ifølge krav 43 hvor: heteroaryl er pyridyl er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

51. Forbindelse ifølge krav 9 hvor:

25

D er heteroaryl eventuelt substituert med ett til tre like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

52. Forbindelse ifølge krav 9 hvor:

30

A er fenyl eller pyridyl.

53. Forbindelse ifølge krav 43 hvor:

D er oksadiazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

54. Forbindelse ifølge krav 44 hvor:

5

D er oksadiazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

55. Forbindelse ifølge krav 43 hvor:

10

D er oksazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

56. Forbindelse ifølge krav 44 hvor:

15

D er oksazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

57. Forbindelse ifølge krav 43 hvor:

20

D er pyrazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

58. Forbindelse ifølge krav 44 hvor:

25

D er pyrazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

59. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

30

D er oksadiazolyl uavhengig eventuelt substituert med én halogen- eller metylgruppe;

A er pyridyl eller fenyl; og

B er heteroaryl eventuelt substituert med én eller to grupper F.

60. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

5

D er oksadiazolyl uavhengig eventuelt substituert med én halogen- eller metylgruppe;

A er pyridyl eller fenyl; og

10 B er imidazolyl, triazolyl, pyrazolyl eller tetrazolyl, hver uavhengig eventuelt substituert med én eller to grupper F.

61. Forbindelse ifølge krav 44 hvor:

15 D er oksadiazolyl uavhengig eventuelt substituert med ett til to like eller forskjellige elementer valgt fra gruppen G.

62. Forbindelse ifølge krav 5 hvor:

20 B er -C(O)NH-heteroaryl hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₆ alkyl), amino, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -metoksy, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -NH(C₁-C₆ alkyl) og -N(C₁-C₆ alkyl)₂.

25 63. Forbindelse ifølge krav 6 hvor:

B er -C(O)NH-heteroaryl hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₆ alkyl), amino, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -metoksy, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH,
30 -NH(C₁-C₆ alkyl) og -N(C₁-C₆ alkyl)₂.

64. Forbindelse ifølge krav 7 hvor:

B er -C(O)NH-heteroaryl hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₆ alkyl), amino, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -metoksy, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -NH(C₁-C₆ alkyl) og -N(C₁-C₆ alkyl)₂.

5

65. Forbindelse ifølge krav 9 hvor:

B er -C(O)NH-heteroaryl hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, (C₁-C₆ alkyl), amino, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -metoksy, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -NH(C₁-C₆ alkyl) og -N(C₁-C₆ alkyl)₂.

10

66. Forbindelse ifølge krav 5, 6, 7 eller 9 hvor:

15 B er -C(O)NH₂ eller -C(O)NHCH₃.

64. Forbindelse ifølge krav 4, 5, 6, 7 eller 9 hvor:

B er heteroaryl eventuelt substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₃ tioalkoksy, amino, -C(O)H, -COOH, -COOC₁-C₆ alkyl, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -NHS(O)₂-(C₁-C₆ alkyl), -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂, trifluormetyl, -NR²⁶R²⁷, C(O) NR²⁹R³⁰, -tiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl og N-pyrrolidonyl, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -NH(C₁-C₆ alkyl) og -N(C₁-C₆ alkyl)₂.

25

65. Forbindelse ifølge krav 3, 4, 5, 6, 7 eller 9 hvor:

B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, imidazolyl, furyl, tienyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl og pyridyl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen F bestående av hydroksy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₃ tioalkoksy, amino, -C(O)H, -COOH, -COOC₁-C₆ alkyl,

30

-NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -NHS(O)₂-(C₁-C₆ alkyl), -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂,
 -C(O)NR²⁹R³⁰, -NR²⁶R²⁷, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH,
 -NH(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)₂, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-
 pyrrolidonyl og trifluormetyl.

5

66. Forbindelse ifølge krav 5 hvor:

B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl,
 pyrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, imidazolyl, furyl, tienyl, oksazolyl, oksadiazolyl,
 10 tiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl og pyridyl; hvor nevnte
 heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt
 fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-
 (C₁-C₆ alkyl), -COOH, , -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH,
 -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og -NR²⁶R²⁷.

15

67. Forbindelse ifølge krav 66 hvor:

B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl,
 triazolyl, tetrazolyl og pyridyl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til
 20 to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy,
 C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -COOH, -CH₂COOH, -
 CH₂CH₂COOH, -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og
 -NR²⁶R²⁷.

25 68. Forbindelse ifølge krav 67 hvor:

B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyrazolyl, triazolyl og tetrazolyl; hvor
 nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige
 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy,
 30 C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -COOH, -CH₂COOH,
 -CH₂CH₂COOH, -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og -NR²⁶R²⁷.

69. Forbindelse ifølge krav 68 hvor:

- B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av pyrazolyl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og -NR²⁶R²⁷.

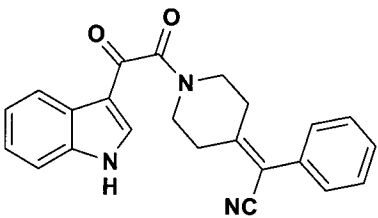
70. Forbindelse ifølge krav 68 hvor:

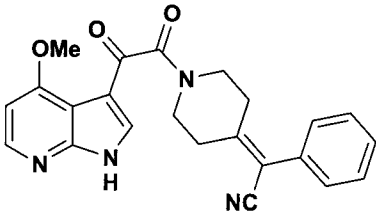
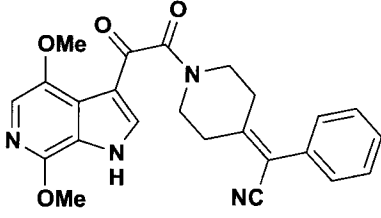
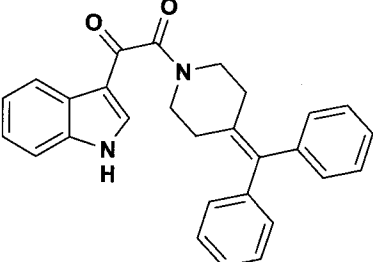
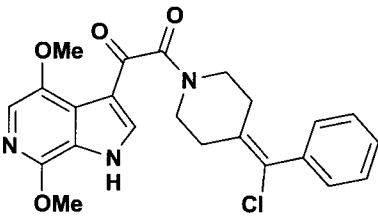
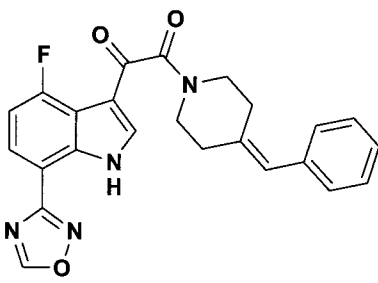
- B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av triazolyl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og -NR²⁶R²⁷.

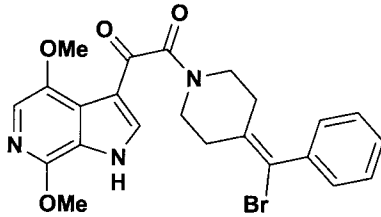
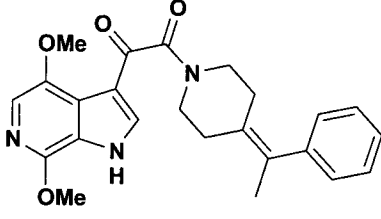
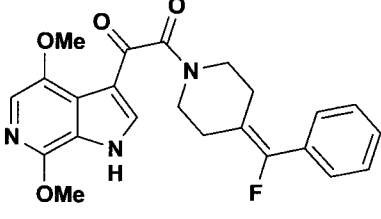
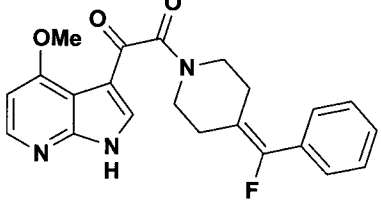
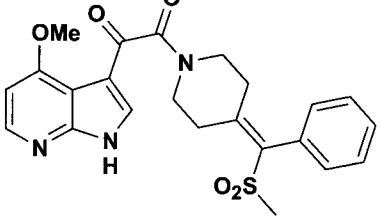
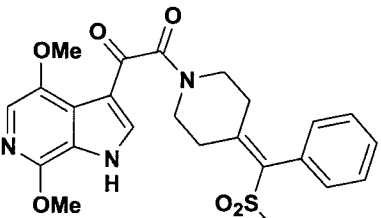
71. Forbindelse ifølge krav 68 hvor:

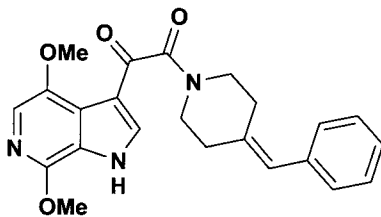
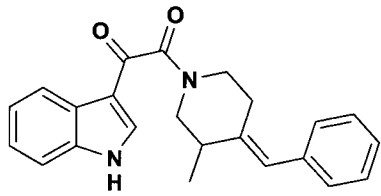
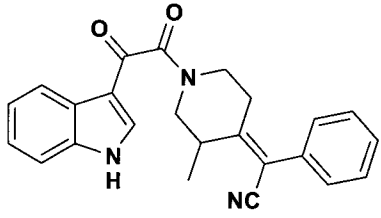
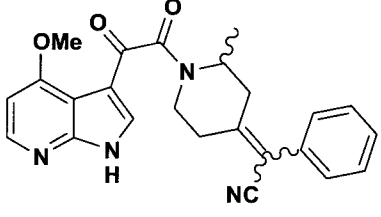
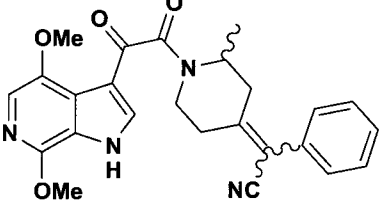
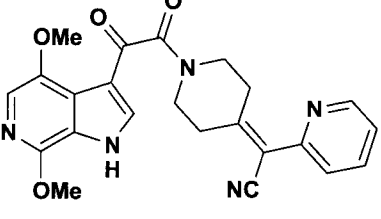
- B er heteroaryl valgt fra gruppen bestående av tetrazolyl; hvor nevnte heteroaryl eventuelt er substituert med én til to like eller forskjellige substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyl, amino, metoksy, -NHC(O)-(C₁-C₆ alkyl), -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -C(O)-NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ og -NR²⁶R²⁷.

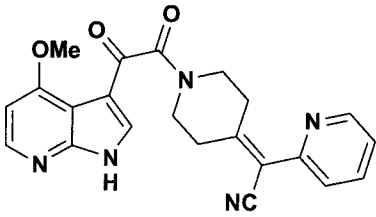
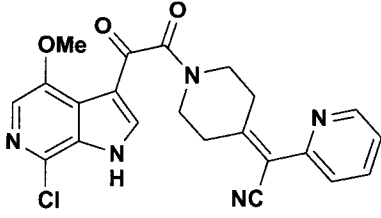
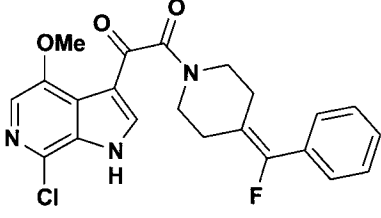
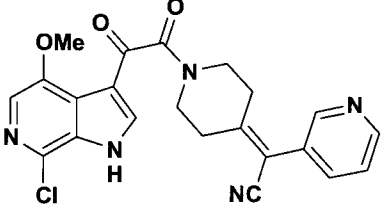
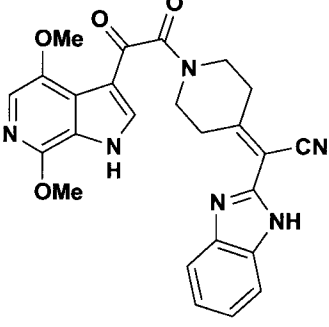
72. Forbindelse ifølge krav 1 valgt blant de følgende:

Forb. nr.	Struktur
Ia Eksempel 1	

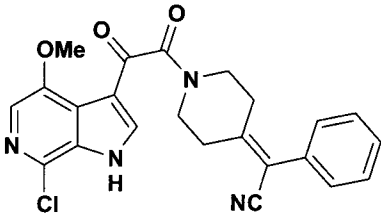
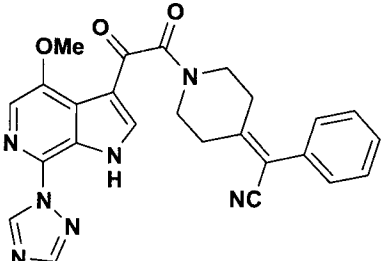
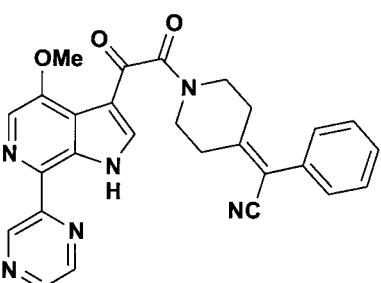
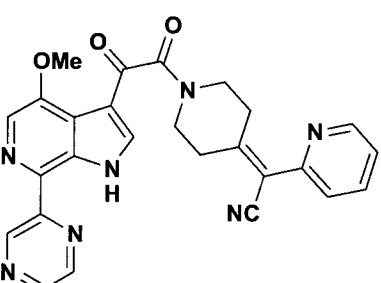
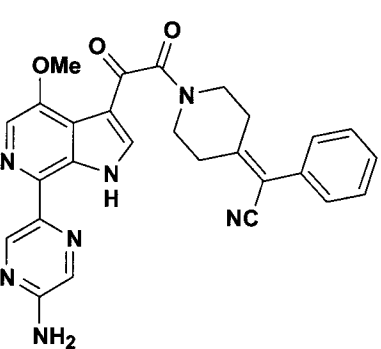
Ib Eksempel 2	
Ic Eksempel 3	
Id Eksempel 4	
Ie Eksempel 5	
If Eksempel 6	

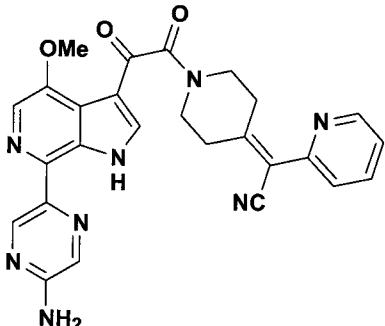
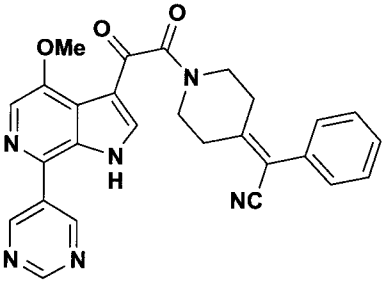
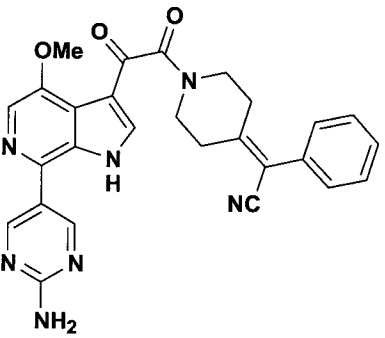
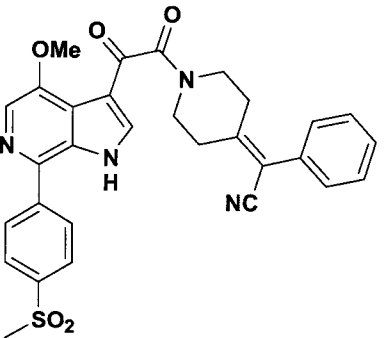
Ig Eksempel 7	
Ih Eksempel 8	
Ii Eksempel 9	
Ij Eksempel 10	
Ik Eksempel 11	
Il Eksempel 12	

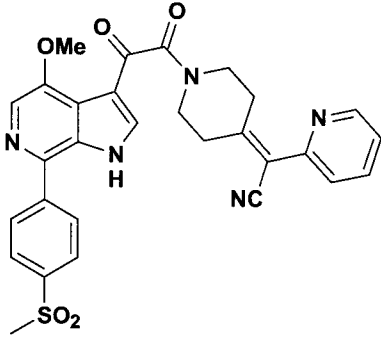
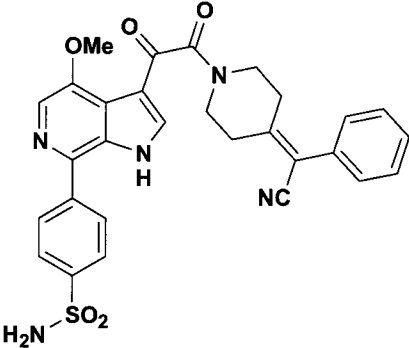
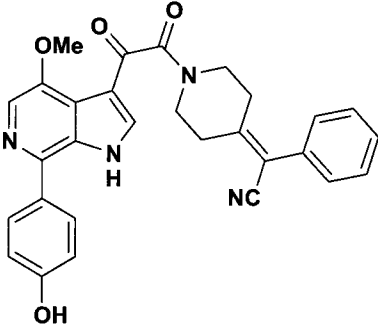
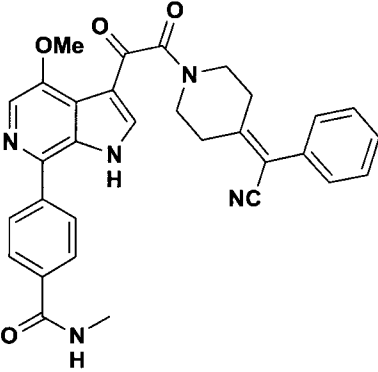
Im Eksempel 13	
In Eksempel 14	
Io Eksempel 15	
Ip Eksempel 16	
Iq Eksempel 17	
Is Eksempel 18	

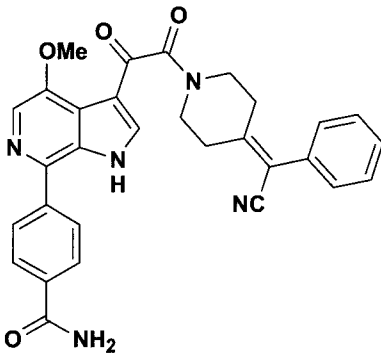
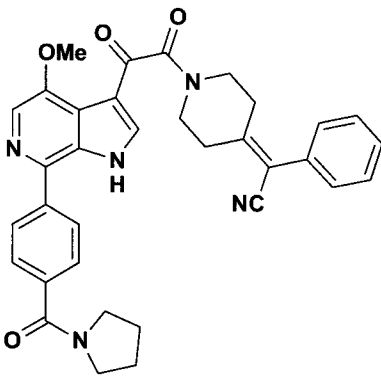
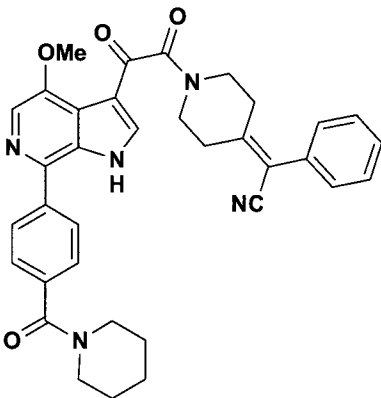
It Eksempel 19	
Iu Eksempel 20	
Iv Eksempel 21	
Iw Eksempel 22	
Ix Eksempel 23	

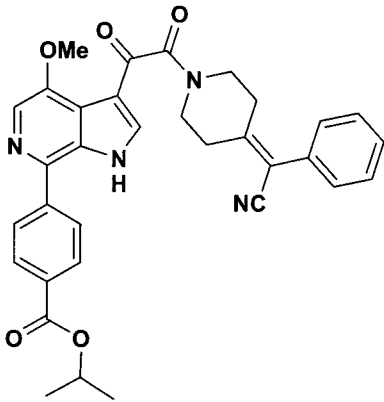
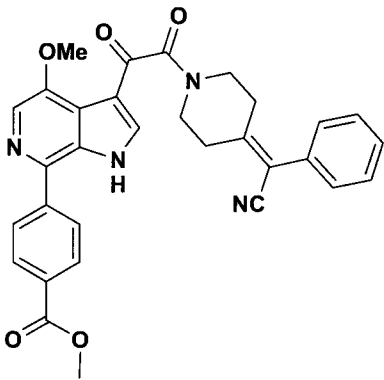
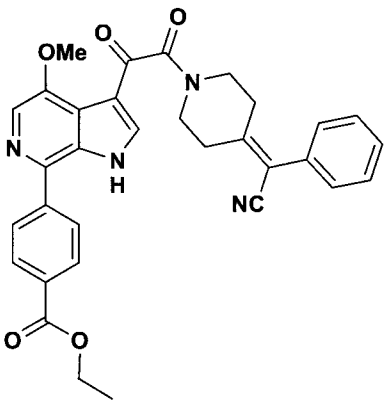
308

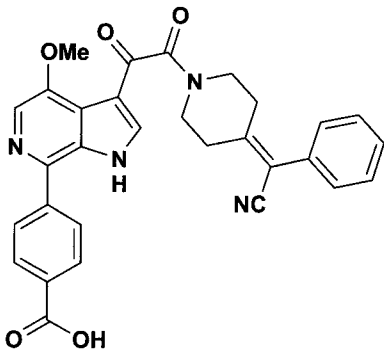
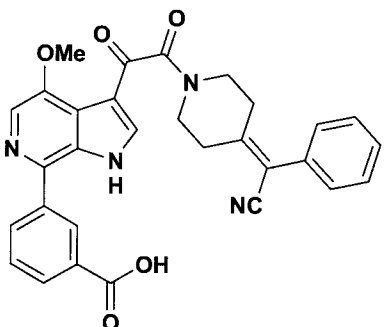
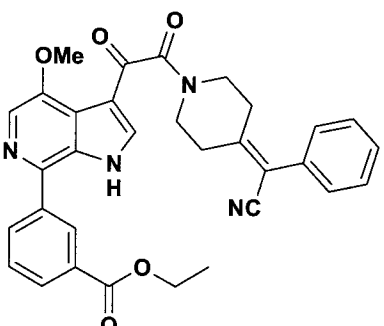
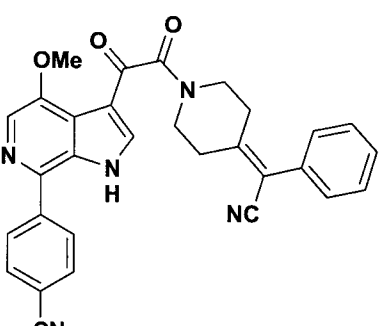
Iy Eksempel 24	
Eksempel 25	
I-C-001 Eksempel 26	
I-C-002 Eksempel 27	
I-C-003 Eksempel 28	

I-C-004 Eksempel 29	
I-C-005 Eksempel 30	
I-C-006 Eksempel 31	
I-C-007 Eksempel 32	

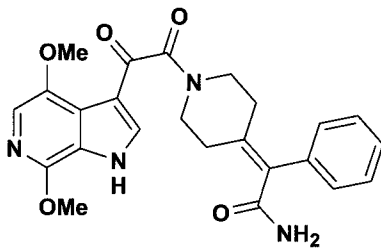
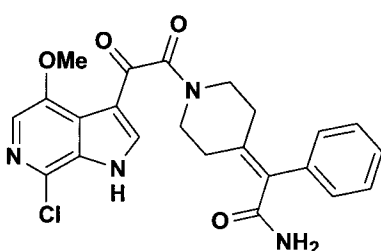
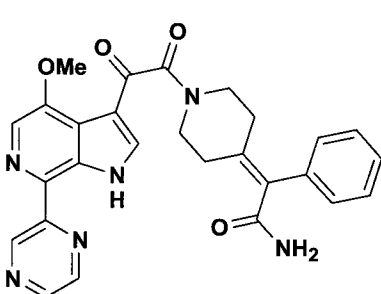
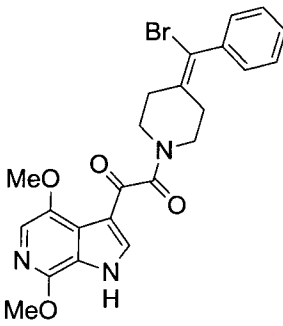
I-C-008 Eksempel 33	
I-C-009 Eksempel 34	
I-C-010 Eksempel 35	
I-C-011 Eksempel 36	

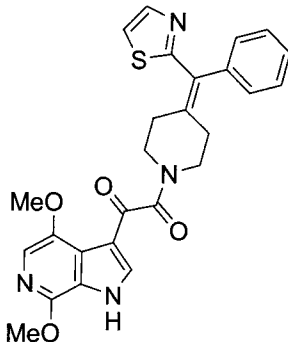
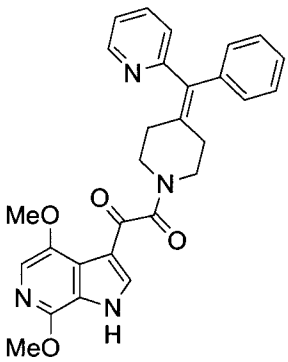
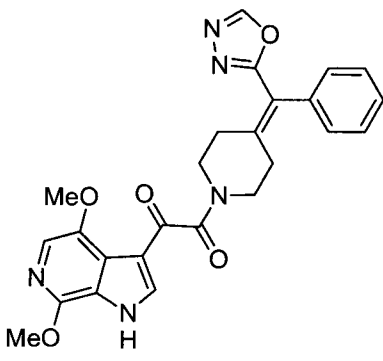
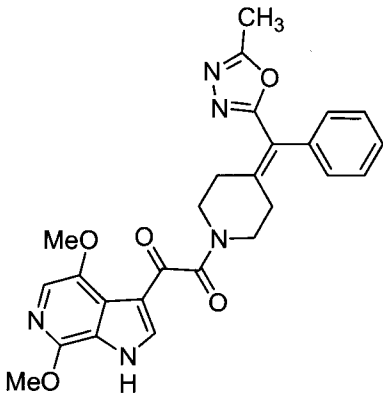
I-C-012 Eksempel 37	 <chem>CC1=C(C(=O)N)C(=O)N2CC(C=C(C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C(=O)N4C=CC=C4C(=O)N)CC1</chem>
I-C-013 Eksempel 38	 <chem>CC1=C(C(=O)N)C(=O)N2CC(C=C(C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C(=O)N4C=CC=C4C(=O)N5CCCC5)CC1</chem>
I-C-014 Eksempel 39	 <chem>CC1=C(C(=O)N)C(=O)N2CC(C=C(C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C(=O)N4C=CC=C4C(=O)N5CCCCC5)CC1</chem>

I-C-015 Eksempel 40	 <chem>CC(C)OC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CC[C@H](C3=C(C#N)C4=CC=CC=C4)C(=O)c5cc(OC)cnc52</chem>
I-C-016 Eksempel 41	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CC[C@H](C3=C(C#N)C4=CC=CC=C4)C(=O)c5cc(OC)cnc52</chem>
I-C-017 Eksempel 42	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(C(=O)N3CC[C@H](C3=C(C#N)C4=CC=CC=C4)C(=O)c5cc(OC)cnc52</chem>

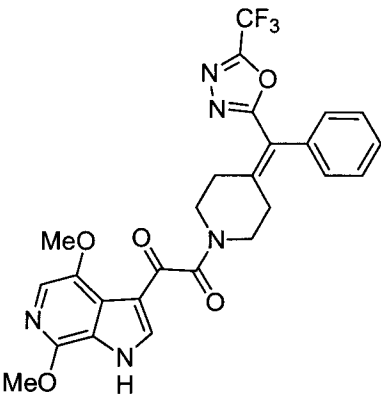
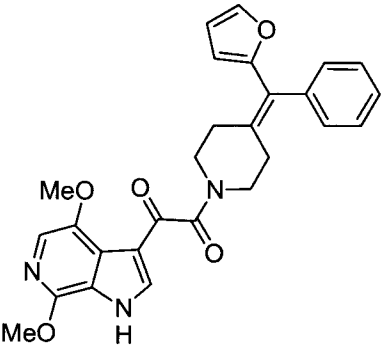
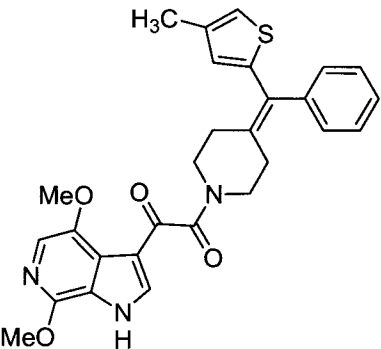
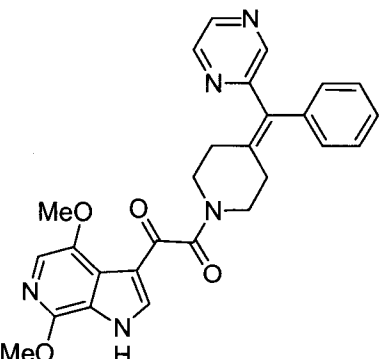
I-C-018 Eksempel 43	
I-C-019 Eksempel 44	
I-C-020 Eksempel 45	
I-C-021 Eksempel 46	

314

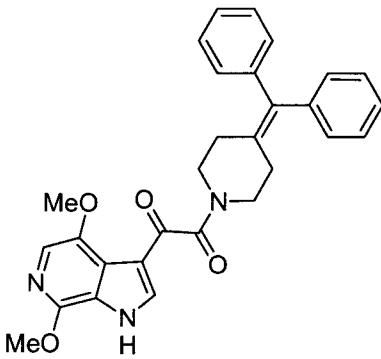
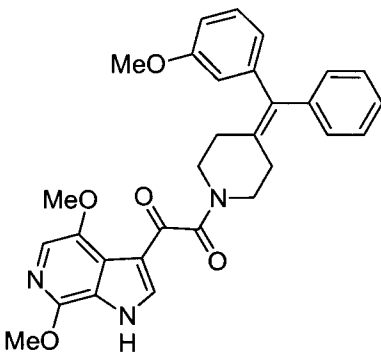
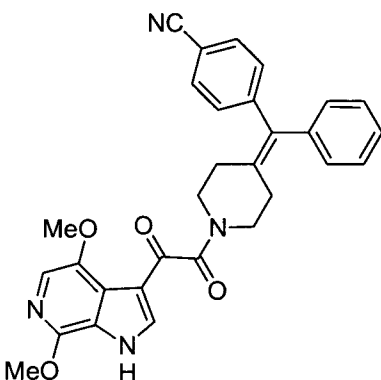
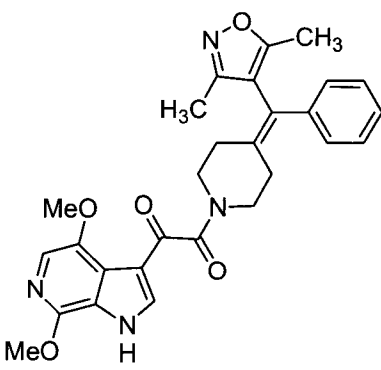
I-A-001 Eksempel 47	
I-A-002 Eksempel 48	
I-A-003 Eksempel 49	
Eksempel 48a	

Eksempel 49a	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C5=CN=CS5))C=C6C=CC(OC)=CC6</chem>
Eksempel 50	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=N5))C=C6C=CC(OC)=CC6</chem>
Eksempel 51	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C5=C6N=CN=C5O6))C=C7C=CC(OC)=CC7</chem>
Eksempel 52	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C5=C6N=CN(C)=C5O6))C=C7C=CC(OC)=CC7</chem>

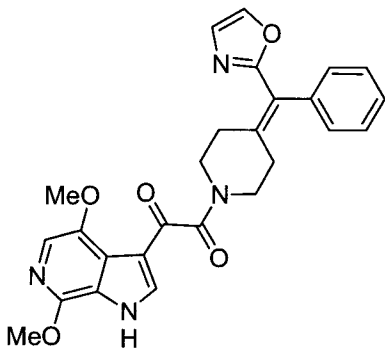
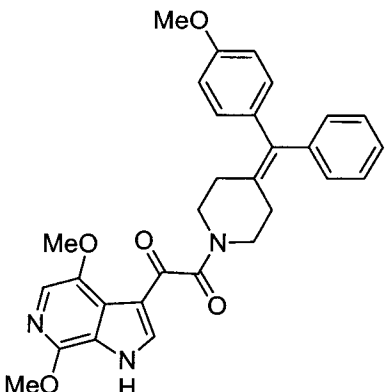
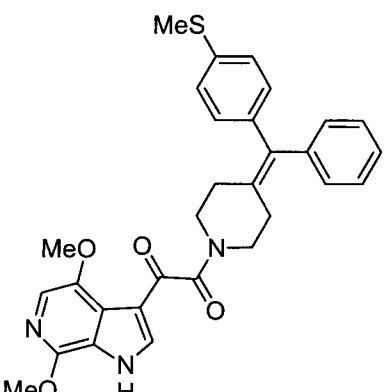
316

Eksempel 53	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C1CCN(C1)C(=C3C=CC=CC=C3)C(=O)N4C=CC=C4C(F)(F)F)C)nc3ccccc31</chem>
Eksempel 54	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C1CCN(C1)C(=C3C=CC=CC=C3)C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=CC=C5O)C)nc3ccccc31</chem>
Eksempel 55	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C1CCN(C1)C(=C3C=CC=CC=C3)C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=C(C)S5)C)nc3ccccc31</chem>
Eksempel 56	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C1CCN(C1)C(=C3C=CC=CC=C3)C(=O)N4C=CC=C4C5=CC=CC=C5N=C6C=CC=CC=N6)C)nc3ccccc31</chem>

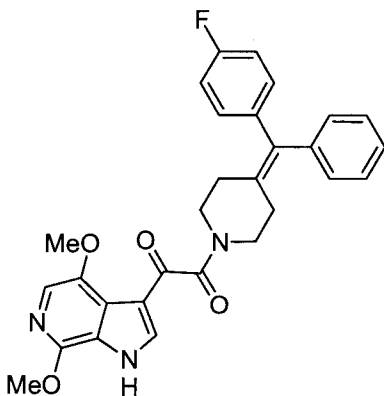
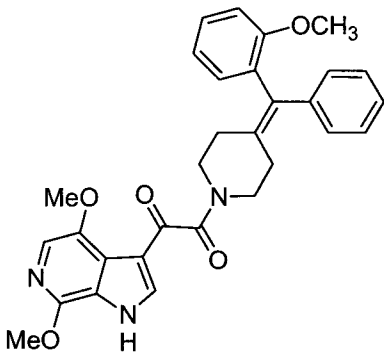
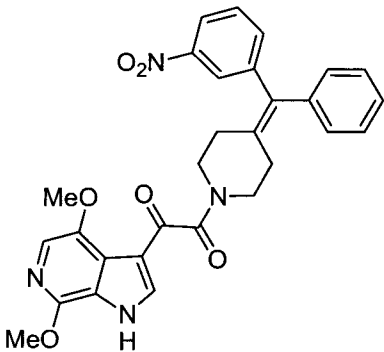
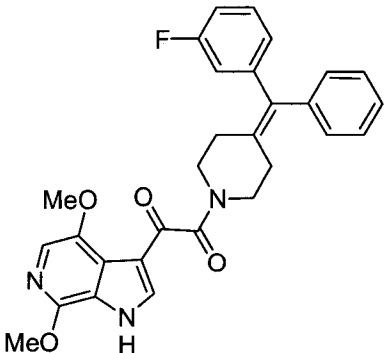
317

Eksempel 57	
Eksempel 58	
Eksempel 59	
Eksempel 60	

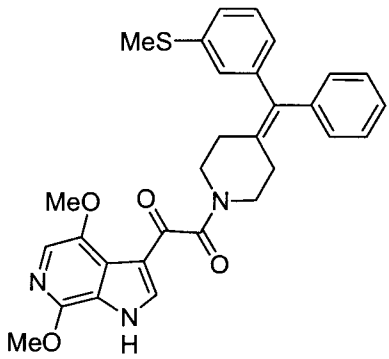
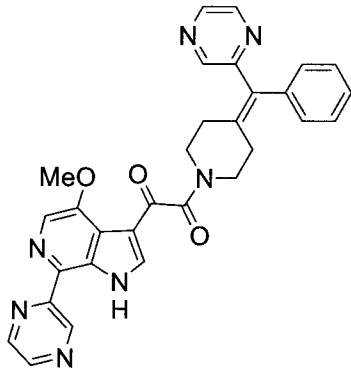
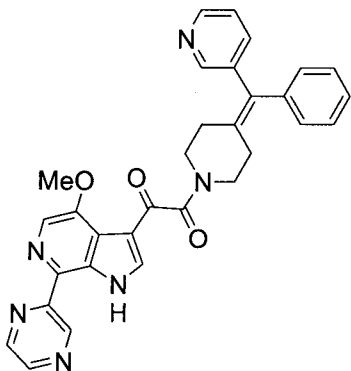
318

Eksempel 61	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N3CCN(C3C(=C4C=CC=CC4)C5=CC=CC=C5O5)C(=O)N</chem>
Eksempel 62	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N3CCN(C3C(=C4C=CC=CC4)C5=CC=C(C=C5)OC)C(=O)N</chem>
Eksempel 63	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N3CCN(C3C(=C4C=CC=CC4)C5=CC=C(C=C5)SC)C(=O)N</chem>

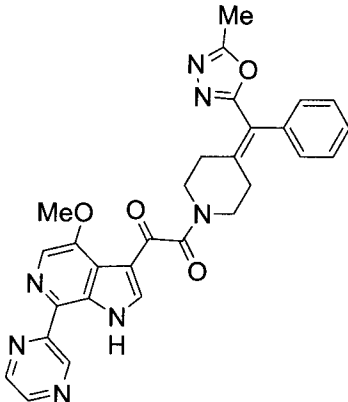
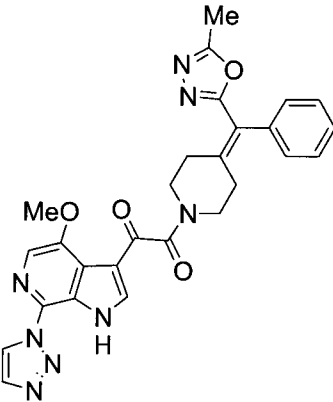
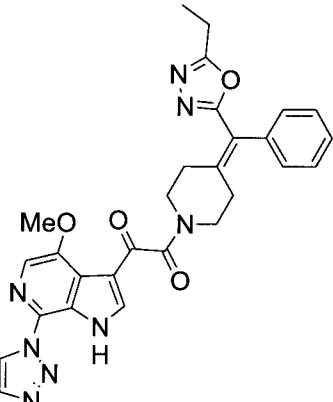
319

Eksempel 64	 <chem>COC1=CN2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)F)C5)C5)C5</chem>
Eksempel 65	 <chem>COC1=CN2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)OC)C5)C5)C5</chem>
Eksempel 66	 <chem>COC1=CN2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)[N+](=O)[O-])C5)C5)C5</chem>
Eksempel 67	 <chem>COC1=CN2C(=C1)C(=CN2)C(=O)N(C3CCN(CC3)C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)F)C5)C5)C5</chem>

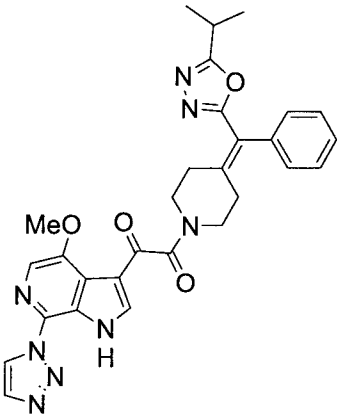
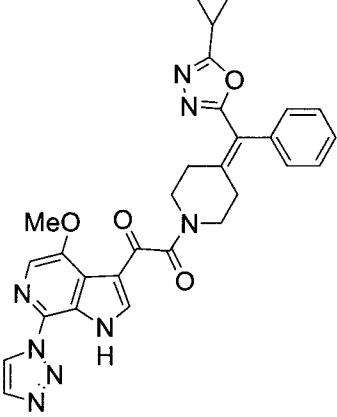
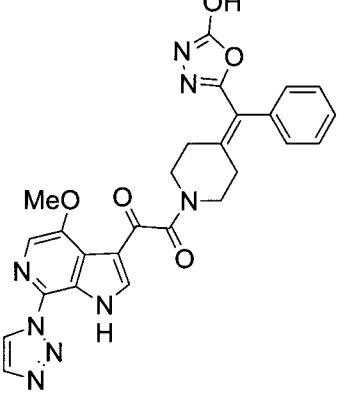
320

Eksempel 68	 Chemical structure of Eksempel 68: A 7-methoxy-1H-indole-3-carboxamide derivative. The indole ring has methoxy groups at positions 2 and 7. The carboxamide group is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a (4-methylsulfonylphenyl)(phenyl)methyl group. <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C(=O)N3CCCCC3C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)S(=O)(=O)C)C5)C4)C3</chem>
Eksempel 70	 Chemical structure of Eksempel 70: A 7-methoxy-1H-indole-3-carboxamide derivative. The indole ring has methoxy groups at positions 2 and 7. The carboxamide group is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a (4-pyridin-2-ylphenyl)(phenyl)methyl group. <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C(=O)N3CCCCC3C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)N=CN)C5)C4)C3</chem>
Eksempel 71	 Chemical structure of Eksempel 71: A 7-methoxy-1H-indole-3-carboxamide derivative. The indole ring has methoxy groups at positions 2 and 7. The carboxamide group is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a (3-pyridin-2-ylphenyl)(phenyl)methyl group. <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N(C(=O)N3CCCCC3C(=C4C(=CC=C4)C(=C5C=CC(=C5)N=CN)C5)C4)C3</chem>

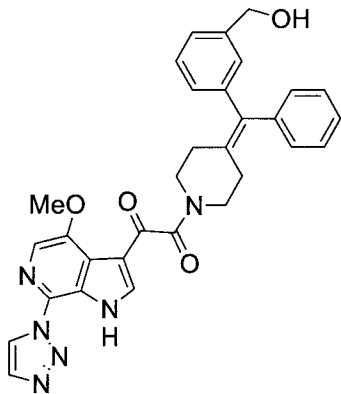
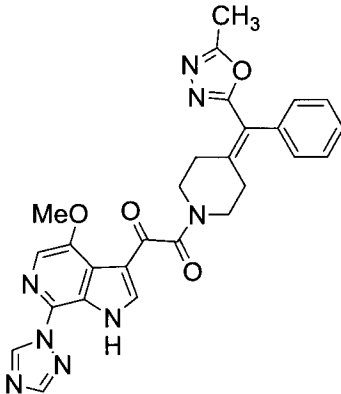
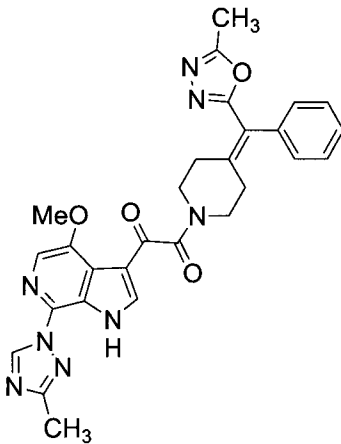
321

Eksempel 72	 Chemical structure of Example 72: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a methoxy group (MeO) at position 6 and a pyrimidin-2-yl group at position 7. The core is linked via a carbonyl group to a piperidine ring, which is further substituted with a phenyl group and a 4-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group. <chem>COc1nc2c(ncn2C3=CN=CN=C3)C(=O)N4CCN(CC4)C(=C5C(=N1O=N5)C)C6=CC=CC=C6</chem>
Eksempel 73	 Chemical structure of Example 73: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a methoxy group (MeO) at position 6 and a 1,2,3-triazol-4-yl group at position 7. The core is linked via a carbonyl group to a piperidine ring, which is further substituted with a phenyl group and a 4-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group. <chem>COc1nc2c(ncn2C3=NN=N3)C(=O)N4CCN(CC4)C(=C5C(=N1O=N5)C)C6=CC=CC=C6</chem>
Eksempel 74	 Chemical structure of Example 74: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a methoxy group (MeO) at position 6 and a 1,2,3-triazol-4-yl group at position 7. The core is linked via a carbonyl group to a piperidine ring, which is further substituted with a phenyl group and a 4-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl group. <chem>CCO1=NC(=C2C(=N1)C(=O)N4CCN(CC4)C(=C5C(=N1O=N5)C)C6=CC=CC=C6)N=C2C3=NN=N3</chem>

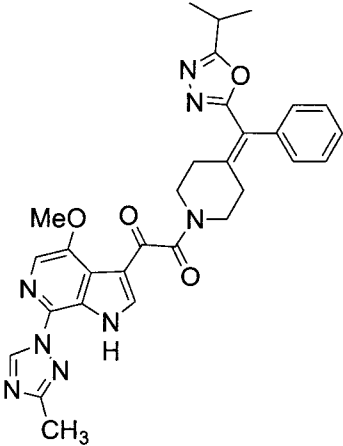
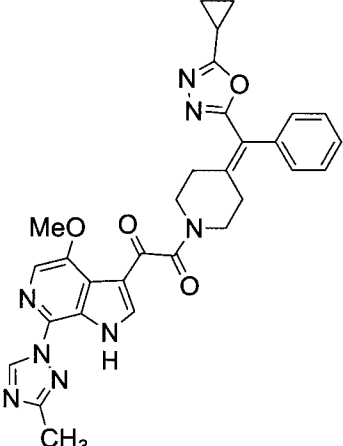
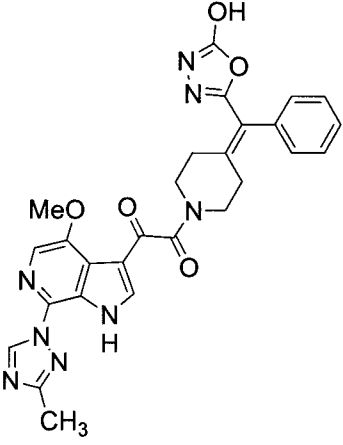
322

Eksempel 75	 Chemical structure of Example 75: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core with a 4-methoxy group at position 6 and a 1H-imidazole ring at position 2. The core is substituted at position 3 with a 1,3-dioxol-5-yl group, which is further substituted with a 1-phenyl-4-(4-methoxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)piperidin-4-yl group.
Eksempel 76	 Chemical structure of Example 76: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core with a 4-methoxy group at position 6 and a 1H-imidazole ring at position 2. The core is substituted at position 3 with a 1,3-dioxol-5-yl group, which is further substituted with a 1-phenyl-4-(4-methoxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)piperidin-4-yl group.
Eksempel 77	 Chemical structure of Example 77: A 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core with a 4-methoxy group at position 6 and a 1H-imidazole ring at position 2. The core is substituted at position 3 with a 1,3-dioxol-5-yl group, which is further substituted with a 1-phenyl-4-(4-methoxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)piperidin-4-yl group.

323

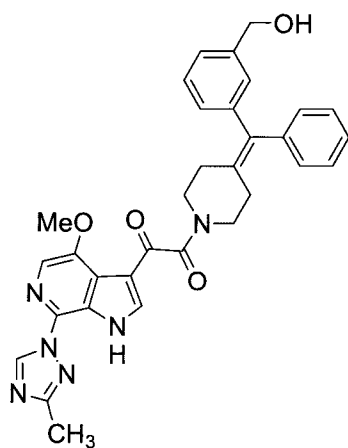
Eksempel 78	
Eksempel 79	
Eksempel 80	

324

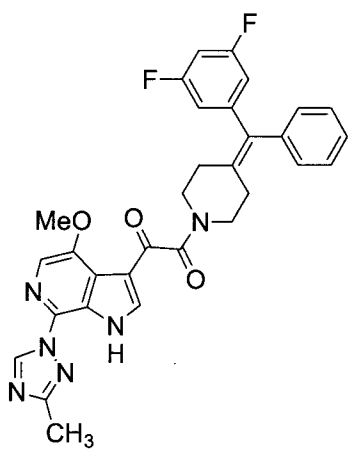
Eksempel 81	 Chemical structure of Example 81: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl group (with a methyl group at position 7) is connected via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a phenyl ring, which is substituted with a 1,3,4-oxadiazol-5-yl group and an isopropyl group.
Eksempel 82	 Chemical structure of Example 82: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl group (with a methyl group at position 7) is connected via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a phenyl ring, which is substituted with a 1,3,4-oxadiazol-5-yl group and a cyclopropyl group.
Eksempel 83	 Chemical structure of Example 83: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl group (with a methyl group at position 7) is connected via a carbonyl group to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a phenyl ring, which is substituted with a 1,3,4-oxadiazol-5-yl group and a hydroxyl group.

325

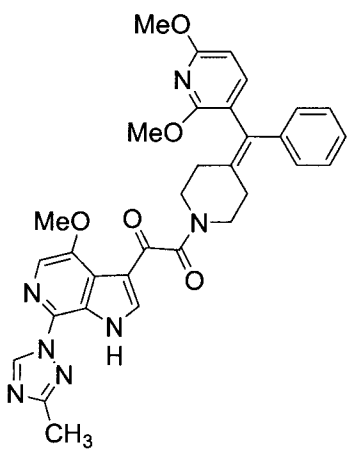
Eksempel 84

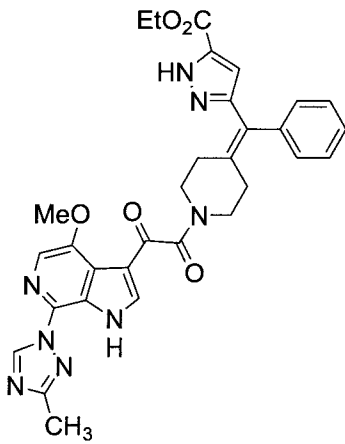
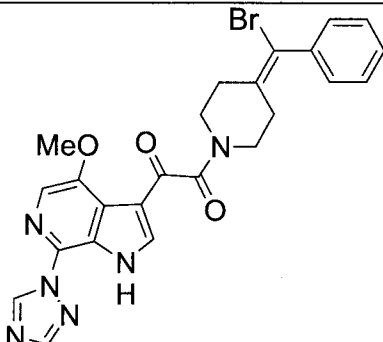
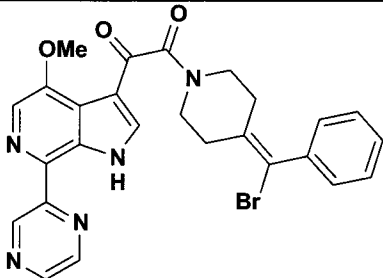
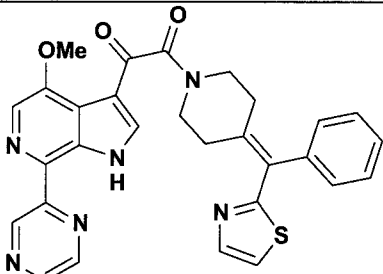
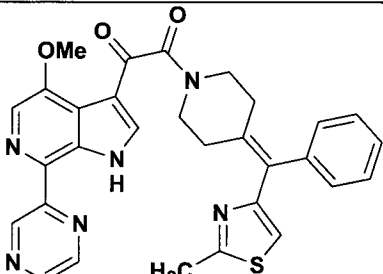


Eksempel 85

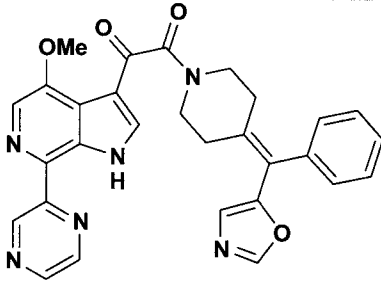
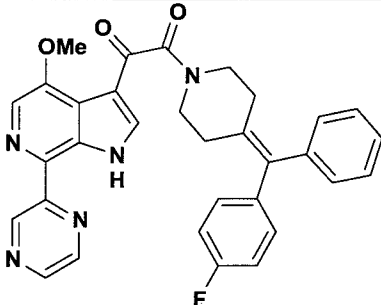
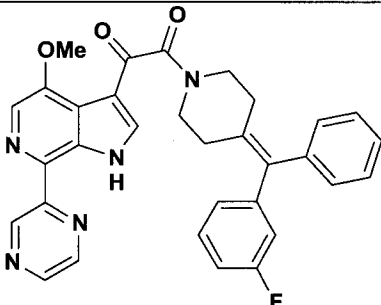
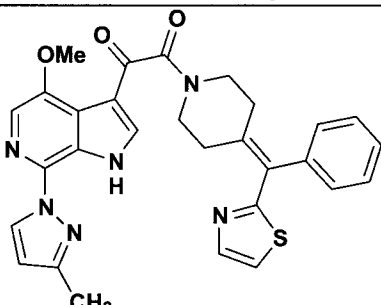
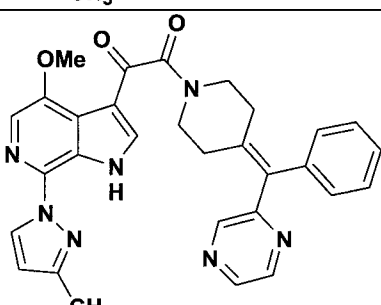


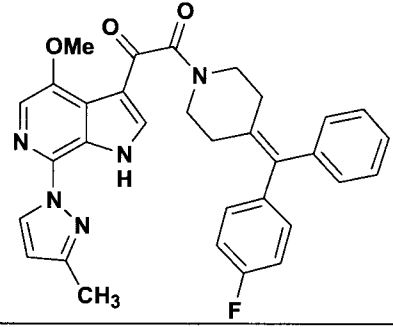
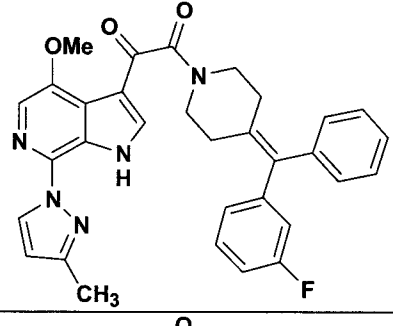
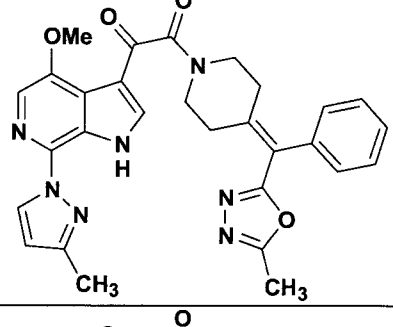
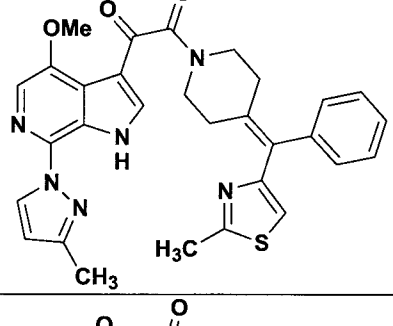
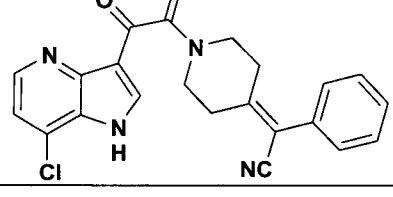
Eksempel 86

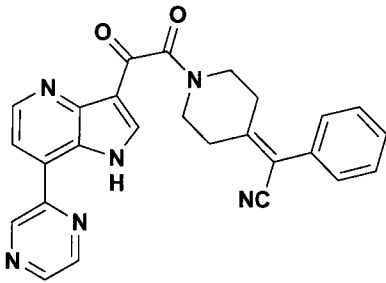
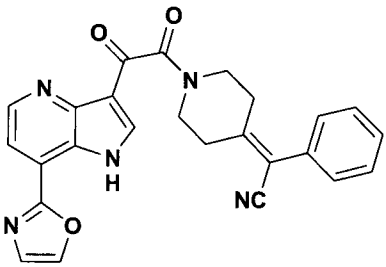
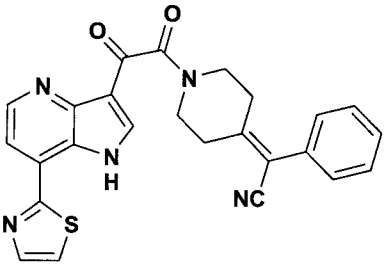
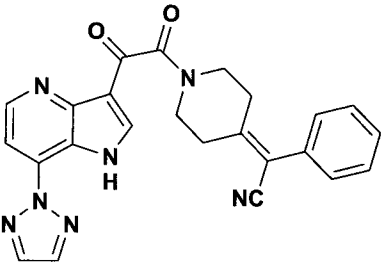
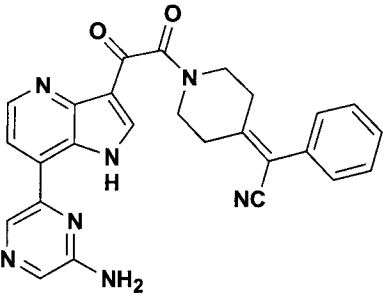


Eksempel 87	
Eksempel 88	
Eksempel 89	
Eksempel 90	
Eksempel 91	

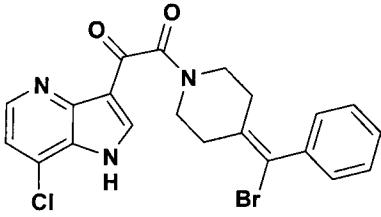
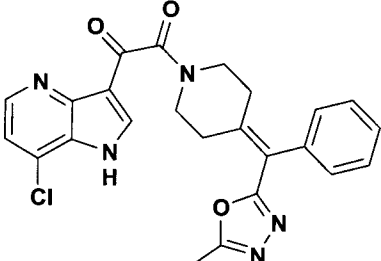
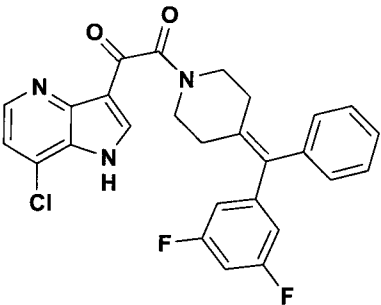
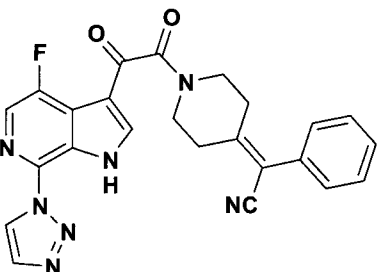
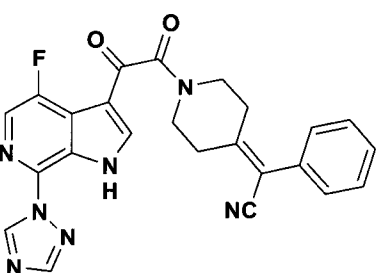
327

Eksempel 92	
Eksempel 93	
Eksempel 94	
Eksempel 95	
Eksempel 96	

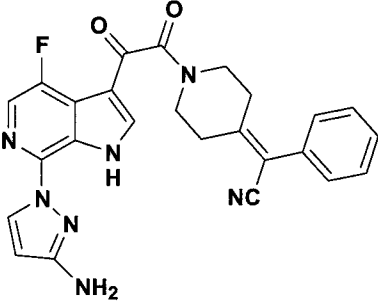
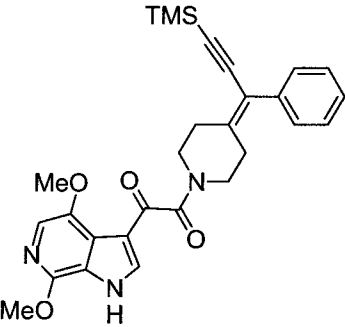
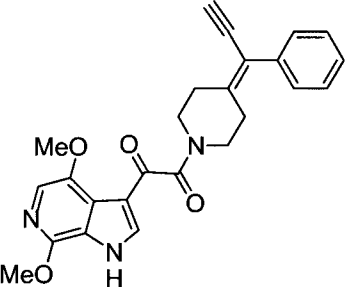
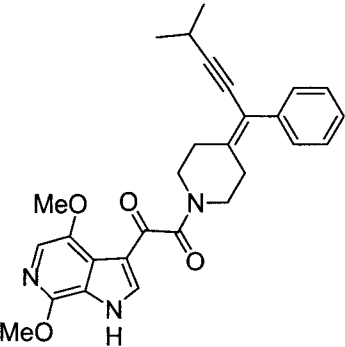
Eksempel 97	
Eksempel 98	
Eksempel 99	
Eksempel 100	
Eksempel 101	

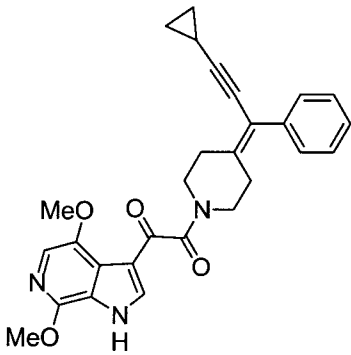
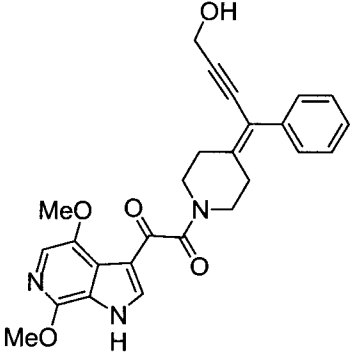
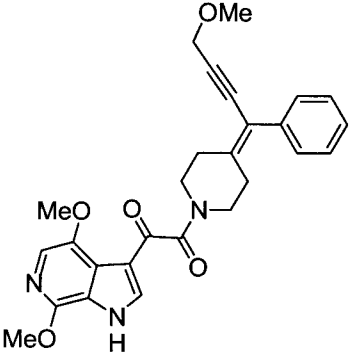
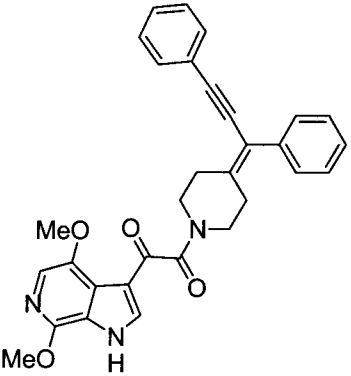
Eksempel 102	
Eksempel 103	
Eksempel 104	
Eksempel 105	
Eksempel 106	

330

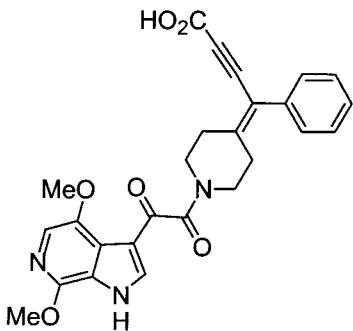
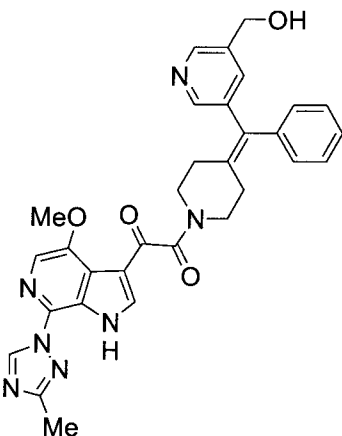
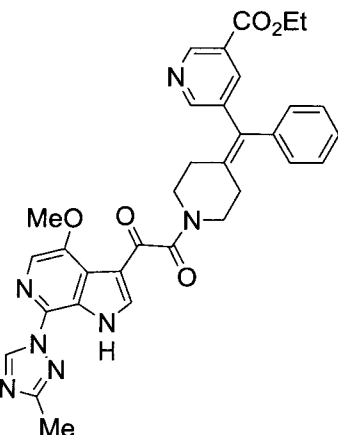
Eksempel 107	 <chem>Clc1c[nH]c2c(c1)C(=O)C(=O)N3CC[C@H](C=C(c4ccccc4)Br)CC3</chem>
Eksempel 108	 <chem>Cc1nn[nH]1C=C(c2ccccc2)C3CC[C@H](C(=O)C(=O)c4c[nH]c5cc(Cl)nc45)CC3</chem>
Eksempel 109	 <chem>Fc1cc(F)cc(C=C(c2ccccc2)C(=O)C(=O)c3c[nH]c4cc(Cl)nc34)cc1</chem>
Eksempel 109A	 <chem>C1=CN=CN=C1c2c[nH]c3c(c2)C(=O)C(=O)N4CC[C@H](C=C(c5ccccc5)C#N)CC4F</chem>
Eksempel 110	 <chem>C1=CN=CN=C1c2c[nH]c3c(c2)C(=O)C(=O)N4CC[C@H](C=C(c5ccccc5)C#N)CC4F</chem>

331

Eksempel 111	
Eksempel 112	
Eksempel 113	
Eksempel 114	

Eksempel 115	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C#CC5CC5)C=C4)OC</chem>
Eksempel 116	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C#CCO)C=C4)OC</chem>
Eksempel 117	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C#CCOC)C=C4)OC</chem>
Eksempel 118	 <chem>COc1nc2c(c[nH]2C(=O)N3CCN(CC3)C(=C(C4=CC=CC=C4)C#CC5=CC=CC=C5)C=C4)OC</chem>

333

Eksempel 119	
Eksempel 120	
Eksempel 121	

73. Farmasøytisk preparat som omfatter en antiviralt effektiv mengde av en forbindelse med formel I, omfattende farmasøytisk akseptable salter derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1-72 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

74. Anvendelse av en antiviralt effektiv mengde av en forbindelse med formel I, omfattende farmasøytisk akseptable salter derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-

334

72 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med et virus.

75. Anvendelse ifølge krav 74 hvor viruset er HIV.