(12) **Oversettelse av europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2274297 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)

Patentstyret

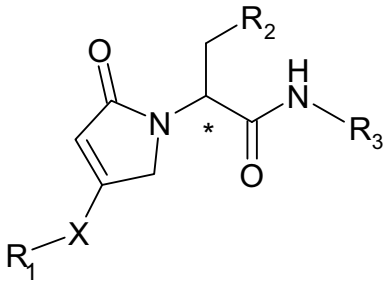
(21)	Oversettelse publisert	2012.08.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.05.09
(86)	Europeisk søknadsnr	
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.06
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.19
(30)	Prioritet	2008.04.16 45370 P USA 2009.01.20 145761 P USA
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	BERTHEL, Steven, Joseph, 16 Calais Road, Mendham Township New Jersey 07945, USA BRINKMAN, John, A., 3 Glenwood Way, West Caldwell New Jersey 07006, USA HAYDEN, Stuart, 380 St. Andrews Place, Manalapan New Jersey 07726, USA HAYNES, Nancy-Ellen, 508 Linden Place, Cranford New Jersey 07016, USA KESTER, Robert, Francis, 162 Forest Hill Road, West Orange New Jersey 07052, USA McDERMOTT, Lee, Apostle, 28 Sussex Lane, East Windsor New Jersey 08520, USA QIAN, Yimin, 81 Agawam Drive, Wayne New Jersey 07470, USA SARABU, Ramakanth, 3 Candlewick Drive, Towaco New Jersey 07082, USA SCOTT, Nathan, Robert, 30 Symington Avenue, Livingston New Jersey 07039, USA TILLEY, Jefferson, Wright, 19 Evergreen Drive, North Caldwell New Jersey 07006, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Pyrrolidinon glukokinaseaktivatorer**

(56) Anførte publikasjoner US-B1- 6 528 543 B1, WO-A-01/62726 B1, WO-A-03/095438 B1, WO-A-2004/052869 B1, WO-A-2008/012227 B1, WO-A-2008/132139 B1

Pyrrolidinon glukokinaseaktivatorer

Oppfinnelsen angår forbindelser med formel (I):



(I),

og farmasøytiske preparater omfattende nevnte forbindelser. Forbindelsene og preparater beskrevet her er glukokinaseaktivatorer anvendelige for behandling av metabolske sykdommer og lidelser, fortrinnsvis diabetes mellitus, mer foretrukket type II diabetes mellitus.

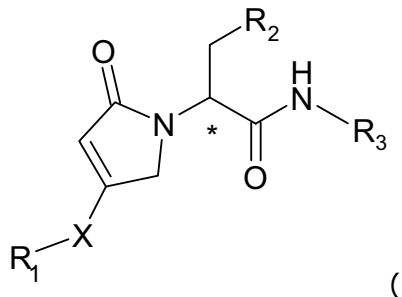
Glukokinase (GK) er én av fire heksokinaser som er funnet hos pattedyr (Colowick, S.P., i *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed). Academic Press, New York, NY, sidene 1-48, 1973). Heksokinaser katalysere det første trinn i metabolismen av glukose, dvs. omdannelsen av glukose til glukose-6-fosfat. Glukokinase har en begrenset cellulær fordeling og er hovedsakelig funnet i pankreatiske β-celler og lever parenchymalceller. I tillegg er GK et hastighets-kontrollerende enzym for glukosemetabolisme i disse to celletyper som er kjent å spille kritiske roller i hele-kropps glukosehomeostasen (Chipkin, S.R., Kelly, K.L. og Ruderman, N.B. i *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan og G.C. Wier, eds)., Lea og Febiger, Philadelphia, PA, sidene 97-115, 1994). Konsentrasjonen av glukose ved hvilken GK demonstrerer halvparten av maksimal aktivitet er omtrent 8 mM. De andre tre heksokinaser er mettet med glukose ved svært mye lavere konsentrasjoner (<1 mM). Derfor øker fluksen av glukose gjennom GK-banen ettersom konsentrasjonen av glukose i blodet øker fra fastende (5 mM) til postprandiale (≈10-15 mM) nivåer etter et karbohydrat-inneholdende måltid (Printz, R.G., Magnuson, M.A. og Granner, D.K. i *Ann*. *Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier og D.B. McCormick, eds)., Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, sidene 463-496, 1993). Disse funn bidro til for over et tiår siden hypotesen om at GK fungerer som en glukosesensor i β-celler og hepatocytter (Meglasson, M.D. og Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol*. **246**, E1-E13, 1984). I de senere år har undersøkelser i transgene dyr bekreftet at GK faktisk spiller en kritisk rolle i hele-kropps glukosehomeostasen. Dyr som ikke uttrykker GK dør innen få dager etter fødsel med alvorlig diabetes mens dyr som overuttrykker GK har forbedret

glukose toleranse (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* **83**, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *FASEB J.*, **10**, 1213-1218, 1996). En økning i glukoseeksponering blir koblet gjennom GK i β-celler til økt insulinsekresjonen, og i hepatocytter til økt glykogenavsetning og kanskje redusert glukoseproduksjon.

Funnet at type II modenhets-begynnende diabetes hos unge(MODY-2) er forårsaket av tap av funksjonsmutasjoner i GK-genet indikerer at GK også fungerer som en glukosesensor hos mennesker (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Ytterligere bevis som støtter en viktig rolle for GK i regulering av glukosemetabolisme hos mennesker ble tilveiebrakt av identifikasjon av pasienter som uttrykker en mutant form av GK med øket enzymatisk aktivitet. Disse pasienter viser en fastende hypoglykemi forbundet med et upassende forhøyet nivå av plasmainsulin (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med*. **338**, 226-230, 1998). Mens mutasjoner av GK-genet ikke er funnet i majoriteten av pasienter med type II diabetes vil forbindelser som aktiverer GK og, derved øker sensitiviteten av GK-sensorsystemet fortsatt være anvendelige ved behandling av hyperglykemi karakteristisk for alle type II diabetes. Glukokinaseaktivatorer vil øke fluksen av glukosemetabolisme i β-celler og hepatocytter, som vil være koblet til øket insulinsekresjon. Slike midler ville være anvendelige for behandling av type II diabetes.

WO2008/132139 beskriver heterocykliske derivater for behandling av CNS-lidelser. WO01/62726 beskriver 2-okso-1-pyrrolidinderivater for behandling av nevrologiske lidelser.

I en utførelsesform av oppfinnelsen, tilveiebringes forbindelser med formel I:



(I),

hvor:

X er O, NH eller N(C_{1-9}-alkyl);

R_1 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl,

-cykloalkyl,

-CH_2-cykloalkyl,

-heterocyklyl,

-aryl, uavhengig usubstituert eller mono-, bi- eller tri-substituert med C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -$S(CH_3)$, -$S(O)_2CH_3$, -CH_2-aryl, heteroaryl, cyano, C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -$N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

-CH_2-aryl,

-heteroaryl, usubstituert eller substituert med C_{1-9}-alkyl eller halogen,

-1-metyl-1H-indazol-4yl,

-benzooksazol-4-yl

-2-metyl-benzooksazol-4yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl

-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yl,

-naftalen-1-yl og

-isokinolinyl;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

- halogen-C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl,

- C_{1-9}-alkoksy,

-cykloalkyl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl,

-heterocyklyl,

-aryl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen og

-heteroaryl som har minst én ring heteroatom som enten er O eller S; og

R_3 er en usubstituert eller substituert heteroaryl forbundet med et ring-karbonatom til viste amingruppe, med ett nitrogen heteroatom som er i nabostilling til det forbindende ringkarbonatomet, nevnte substituerte heteroaryl er uavhengig substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksyetyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller C_{1-9}-alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{2-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}- alkoksykarbonylamino,

og hvor

"cykloalkyl" betyr en monovalent mono- eller polykarbocyklisk rest med tre til ti karbonatomer,

"heterocyklyl" betyr en mono- eller polycyklisk mettet ring, hvor en, to eller tre av karbonatomene er erstattet med et heteroatom så som N, O eller S,

"aryl" betyr en aromatisk mono- eller polykarbocyklisk rest med 6 til 12 karbonatomer som har minst én aromatisk ring og

"heteroaryl" betyr en aromatisk mono- eller polycyklisk rest med 5 til 12 atomer som har minst én aromatisk ring inneholdende en, to eller tre ring-heteroatomer valgt fra N, O og S,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en foretrukket utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I, hvor X er O.

Også foretrukket er forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen, hvor X er NH eller N(lavere alkyl), og hvor de forbindelser med formel I, hvor X er NH, er spesielt foretrukket.

I en annen utførelsesform er forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen foretrukket, hvor R_1 er fenyl, uavhengig usubstituert eller mono-, bi- eller tri-substituert med lavere alkyl, lavere alkenyl, hydroksy, $-NH_2$, halogen, lavere alkoksy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2$-aryl, heteroaryl, cyano, lavere alkanoyl, -O-aryl, $-O-CH_2$-aryl, $-N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy, hvor de forbindelser med formel I spesielt er foretrukket, hvor R_1 er fenyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med lavere alkyl, lavere alkenyl, hydroksy, $-NH_2$, halogen, lavere alkoksy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, -cyano, -O-benzyl, $-N(CH_3)_2$, cykloalkyl, pyrrolidinyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy.

Videre er forbindelser med formel I foretrukket, hvor R_1 er valgt fra gruppen bestående av -cykloalkyl, -heterocyklyl,

-heteroaryl, usubstituert eller substituert med lavere alkyl eller halogen,

-1-metyl-1H-indazol-4yl,

-benzooksazol-4-yl

-2-metyl-benzooksazol-4yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl

-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yl,

-naftalen-1-yl og

-isokinolinyl;

I en foretrukket utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I, hvor:

R_1 aryl, uavhengig usubstituert eller mono-, bi- eller tri-substituert med lavere alkyl, lavere alkenyl, hydroksy, $-NH_2$, halogen, lavere alkoksy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2$-aryl, heteroaryl, cyano, lavere alkanoyl, -O-aryl, $-O-CH_2$-aryl, $-N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy; og

R_3 er en usubstituert eller substituert heteroaryl forbundet med et ring-karbonatom til viste amingruppe, med ett nitrogenheteroatom som er i nabostilling til det forbindende ringkarbonatom, og hvor nevnte substituerte heteroaryl som er uavhengig substituert i en stilling forskjellig fra i nabostillingen til nevnte forbindened karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av
lavere alkyl, halogen, lavere alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(lavere alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og lavere alkyl mono-, bi- eller tri-substituert uavhengig med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(lavere alkyl)$_2$, -NH_2, lavere alkanoyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller lavere alkoksykarbonylamino.

I tillegg er forbindelser med formel I spesielt foretrukket, hvor R_1 er valgt fra gruppen bestående av 2,3-diklor-fenyl, 2,3-difluor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dimetoksy-fenyl, 2,3-dimetyl-fenyl, 2,4-diklor-fenyl, 2,4-difluor-fenyl, 2,5-diklor-fenyl, 2,5-difluor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, 5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yl, (S)-2-metoksy-1-metyl-etoksy, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2,6-difluor-3-isopropoksy-fenyl, 2,6-difluor-3-metoksy-fenyl, 3-etoksy-2,6-difluor-fenyl, 4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-fenyl, 4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenyl, 3-(1,2-dihydroksy-etyl)-2-fluor-fenyl, 2-fluor-3-vinyl-fenyl, 2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl, 3-cyklopropyl-2-fluor-fenyl, 3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenyl, 3-dimetylamino-2-fluor-fenyl, 2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenyl, 2-fluor-3-hydroksy-fenyl, 2-amino-3-hydroksy-fenyl, 3-trifluormetoksy-fenyl, 2-klor-3-etoksy-fenyl, 3-etoksy-2-fluor-fenyl, 2-benzyloksy-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl, 1-metyl-1H-indazol-4-yl, 2-brom-fenyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-klor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-fluor-3-metyl-fenyl, 2-fluor-5-metyl-fenyl, 2-fluor-fenyl, 2-isopropoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl, 2-metyl-benzooksazol-4-yl, 2-metylsulfanyl-fenyl, 2-propyl-fenyl, 2-tert-butyl-fenyl, 2-trifluormetyl-fenyl, 3-brom-2-fluor-fenyl, 3-brom-fenyl, 3-klor-2-fluor-fenyl, 3-klor-fenyl, 3-cyano-fenyl, 3-etoksy-fenyl, 3-fluor-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl, 4-metoksy-fenyl, benzooksazol-4-yl, benzyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, metyl, metyl-pyridin-3-yl, m-tolyl, naftalen-1-yl, o-tolyl, fenyl, propyl og tetrahydro-pyran-4-yl.

I en ytterligere utførelsesform er forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen foretrukket, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av

-lavere alkyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

-lavere halogenalkyl,

-lavere alkoksyalkyl eller lavere alkylsulfanylalkyl,

-lavere alkoksy,

-cykloalkyl, usubstituert eller mono- eller bi-substituert uavhengig med halogen eller lavere alkyl,

-heterocyklyl og

-aryl, usubstituert eller mono- eller bi-substituert uavhengig med halogen.

Mer foretrukket er R_2 valgt fra gruppen bestående av

-lavere alkyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

-lavere halogenalkyl,

-lavere alkoksyalkyl eller lavere alkylsulfanylalkyl,

-lavere alkoksy,

-cykloalkyl, usubstituert eller mono- eller bi-substituert uavhengig med halogen eller lavere alkyl og

-heterocyklyl.

Spesielt foretrukket er ytterligere forbindelser med formel I, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av 1,1-difluor-etyl, 2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl, 2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etyl, 2,2,2-trifluor-etyl, 2,2-dimetyl-propyl, 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, (S)-sek-butyl, (R)-1-etoksy-etyl, 3-metyl-cyklobutyl, 3-metyl-cyklobutyl, (S)-tetrahydro-pyran-2-yl, (R)-sek-butyl, (S)-1-etoksy-etyl, (1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl, 1-fluor-cyklopentyl, 1-fluor-1-metyl-etyl, 2-klor-fenyl, 2-fluor-fenyl, 4-fluor-fenyl, bicyklo[2,2,1]hept-2-yl, bicyklo[2,2,1]hept-7-yl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, difluormetyl, etyl, hydroksymetyl, isopropyl, metoksymetyl, metyl, metylsulfanylmetyl, fenyl, tert-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl, tetrahydro-pyran-4-yl og trifluormetyl.

I en foretrukket utførelsesform er nevnte heteroaryl i R_3 valgt fra gruppen bestående av usubstituert eller substituert pyridin, pyrazol, pyrazin, tiadiazol, tiazol eller benzotiazol.

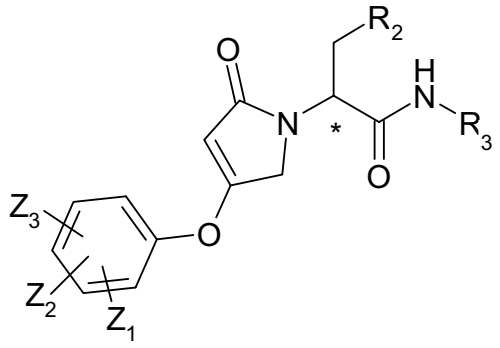
Mer foretrukket angår oppfinnelsen forbindelser med formel I, hvor R_3 er en heteroarylgruppe er valgt fra gruppen bestående av 1*H*-pyrazol-3-yl, tiazol-2-yl, benzotiazol-2-yl, [1,2,4]tiadiazol-5-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl, pyridin-2-yl og pyrazin-2-yl, uavhengig usubstituert eller substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, halogen, lavere alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(lavere alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og lavere alkyl mono-, bi- eller tri-substituert uavhengig med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(lavere alkyl)$_2$, -NH_2, lavere alkanoyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller lavere alkoksykarbonylamino.

Spesielt foretrukket er forbindelsene med formel I, hvor nevnte heteroaryl i R_3 er substituert med halogen, lavere alkyl eller lavere alkyl mono-, bi- eller tri-substituert uavhengig med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(lavere alkyl)$_2$, -NH_2, lavere alkanoyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller lavere alkoksykarbonylamino, med de forbindelser med formel I ytterligere foretrukket, hvor R_3 er substituert med halogen, lavere alkyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy.

Videre er forbindelser med formel I spesielt foretrukket, hvor R_3 er valgt fra gruppen bestående av 3-(2-okso-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-dimetylamino-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-etyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 1-((R)-2-amino-3-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((2S,4R)-5-karboksy-2,4-dihydroksy-pentyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((2S,4R)-5-tert-butoksykarbonyl-2,4-dihydroksy-pentyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((S)-3-dietylamino-2-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((4S,6R)-6-tert-butoksykarbonylmetyl-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((S)-2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-karbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-karboksymetyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-etoksykarbonylmetyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-tert-butoksykarbonylamino-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 8-{1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-kinolin-4-karboksylsyre, 1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-

metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl, 5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl, 3-allyloksykarbonylmetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 5-fluor-tiazol-2-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-karboksy-pyridin-2-yl, 5-klor-tiazol-2-yl, 5-metoksykarbonyl-pyridin-2-yl, benzotiazol-2-yl, metylkarbamoyl, pyrazin-2-yl og tiazol-2-yl.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I som har formelen



(Ia),

hvor:

Z_1, Z_2, Z_3 uavhengig av hverandre er hydrogen, C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -$S(CH_3)$, -$S(O)_2CH_3$, -CH_2-aryl, heteroaryl, cyano, C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -$N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy, halogen-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl, C_{1-9}- alkoksy, cykloalkyl, hvor nevnte cykloalkyl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl, heterocyklyl og aryl, hvor nevnte aryl er usubstituert eller mono- eller bi-substituert uavhengig med halogen; og

R_3 er en usubstituert eller substituert heteroaryl forbundet med et ring-karbonatom til viste amingruppe, hvor ett nitrogenheteroatom som er i nabostilling det forbindende ringkarbonatom, og hvor nevnte substituerte heteroaryl er uavhengig substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av

C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{1-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}-alkoksykarbonylamino,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

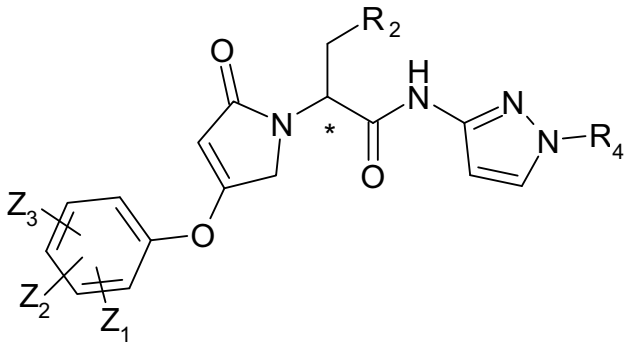
Innen denne gruppe er forbindelser med formel I foretrukket, hvor:

Z_1, Z_2, Z_3 uavhengig av hverandre, er halogen, alkyl, alkoksy, -CF_3, -OCF_3, –$S(O_2)CH_3$, -CH_2-aryl eller heteroaryl;

R_2 er 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, 1-etoksy-etyl, fenyl, tert-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl, tetrahydro-pyran-4-yl eller cyklobutyl; og

R_3 er valgt fra gruppen bestående av 3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl, 1-(2-tert-butoksykarbonylamino-etyl)-1H-pyrazol-3 yl, 5-fluor-tiazol-2-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-karboksy-pyridin-2-yl, 5-klor-tiazol-2-yl, 5-metoksykarbonyl-pyridin-2-yl, benzotiazol-2-yl, metylkarbamoyl, pyrazin-2-yl og tiazol-2-yl.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I som har formelen (Ib):



(Ib),

hvor:

Z_1, Z_2, Z_3 uavhengig av hverandre, er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, hydroksy, $-NH_2$, halogen, lavere alkoksy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2$-aryl, heteroaryl, cyano, lavere alkanoyl, -O-aryl, $-O-CH_2$-aryl, $-N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy, lavere halogenalkyl, lavere alkoksyalkyl, lavere alkyltioalkyl, lavere alkoksy, cykloalkyl, hvor nevnte cykloalkyl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller lavere alkyl, heterocyklyl og aryl, hvor nevnte aryl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen; og

R_4 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, lavere alkyl, halogen, lavere alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, $-N(\text{lavere alkyl})_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, $-CH_2$-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert $-CH_2$-aryl, $-CH_2$-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, $-CH_2$-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og lavere alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, alkoksy, $-N(\text{lavere alkyl})_2$, $-NH_2$, lavere alkanoyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller lavere alkoksykarbonylamino,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Spesielt foretrukket er forbindelser med formel I som har formelen Ib, hvor Z_1, Z_2 og Z_3, uavhengig av hverandre, er hydrogen, trifluormetyl, klor, fluor, brom, alkanoyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, cyklopentyl, etoksy, metoksy eller metyl.

Også foretrukket er forbindelser med formel I som har formelen Ib, hvor R_4 er valgt fra gruppen bestående av 1-(S)-2,3-dihydroksy-propyl, 1-(R)-2,3-dihydroksy-propyl, 2-hydroksy-2-metyl-propyl, 2-hydroksy-etyl og 2-metoksy-etyl.

Videre er forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen spesielt foretrukket, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, cyklopentyl, cyklobutyl, cykloheksyl, tetrahydropyranyl eller tetrahydrofuranyl.

Spesielt foretrukket er forbindelser med formel I, som er valgt fra gruppen bestående av
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-N-(5-klor-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-N-benzotiazol-2-yl-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
((S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid,
(2-{3-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-pyrazol-1-yl}-etyl)-karbaminsyre-tert-butylester,
(S)-3-cyklopentyl-N-(5-fluor-tiazol-2-yl)-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid,
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre,
(S)-N-[1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-2-metoksy-1-metyl-etoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-(4-benzyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cykloheksyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(tetrahydro-pyran-4-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklobutoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid.
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-(pyrazin-2-yl)-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-propoksy -2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-tiazol-2-yl-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]- propionamid,

N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamid,
3-tert-butoksy-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
6-{(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
(S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
6-{(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-nikotinsyre-metylester,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(R)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,

2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
1-{2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionyl}-3-metyl-urinstoff,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid,
6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre,

(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-pyrazin-2-yl-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid,
(2S,4R)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-dimetylamino-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(5-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre allylester,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-okso-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre {1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid
(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester,
(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[3-(1,2-dihydroksy-etyl)-2-fluor-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-karbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihyroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
2-[4-(2-klor-3-metoksyfenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-3-dietylamino-2-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,3-dihyrxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(R)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2-amino-3-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-fenyl-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-flourofenyl)-propionamid,

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,6-diflourofenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-flourofenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid,
([6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-[4R, 6S]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre-tert-butylester,
(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre-tert-butylester,
(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-tert-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4-difluor-butyramid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-hydroksy-butyramid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid,
3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl] amid,
3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3,4-diklor-fenylamino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(etyl-metyl-amino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-amino-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2R,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2R,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,

(R)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid eller
(2S,4S)-4-etoksy-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(S)-tetrahydro-pyran-2-yl-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Spesielt foretrukket er en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen, som er (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

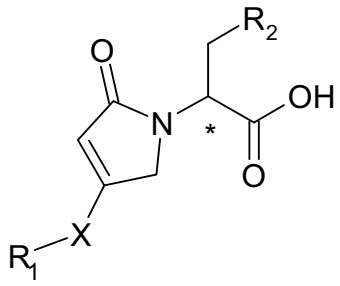
I en fortsatt ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes farmasøytiske preparater omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I en ytterligere utførelsesform omfatter oppfinnelsen forbindelsene med formel I for anvendelse som terapeutisk aktiv substans, fortrinnsvis for anvendelse i behandling av en metabolsk sykdom og/eller lidelse, mer foretrukket, for anvendelse ved behandling av diabetes mellitus.

I en annen foretrukket utførelsesform angår oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene med formel I for fremstilling av et medikament for behandling av en metabolsk sykdom og/eller lidelse, fortrinnsvis for fremstilling av et medikament for behandling av diabetes mellitus.

I en ytterligere utførelsesform angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I, hvilken prosess omfatter

a) omsetning av en forbindelse med formel (VIII)

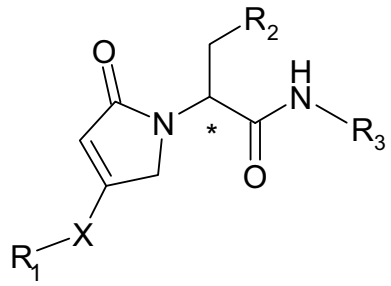


VIII

hvor X, R_1 og R_2 er som definert i krav 1,
med en forbindelse med formel (IX)

$$R_3\text{-}NH_2 \qquad (IX),$$

hvor R_3 er som definert i krav 1, i nærvær av et amid koblingsreagens og en base for å oppnå en forbindelse med formel I



I

,

og, om ønskelig, omdannelse av forbindelsen med formel **I** into et farmasøytisk akseptabelt salt.

Egnede amidkoblingsreagenser er for eksempel TSTU (O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorborat), DIC (N,N'-diisopropylkarbodiimid), EDC (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid) eller BOP (benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorborat). Passende baser er for eksempel HOBT (N-hydroksybenzotriazol) eller DIPEA (DIEA, diisopropyletylamin).

Det skal forstås at terminologien anvendt her beskriver spesielle utførelsesformer og er ikke tilsiktet å være begrensende. Videre, selv om hvilke som helst metoder, anordninger og materialer lignende eller ekvivalent til de beskrevet her kan anvendes i praksis eller testing ifølge oppfinnelsen er de foretrukne metoder, anordninger og materialer her beskrevet.

Som anvendt her angir betegnelsen "alkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper en forgrenet eller rettkjedet monovalent mettet alifatisk hydrokarbonrest med

én til tyve karbonatomer, fortrinnsvis én til seksten karbonatomer, mer foretrukket én til ti karbonatomer.

Betegnelsen "lavere alkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, angir en forgrenet eller rettkjedet alkylrest med én til ni karbonatomer, fortrinnsvis ett til seks karbonatomer. Denne betegnelsen er ytterligere eksemplifisert ved rester så som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, 1-etylpropyl, 3-metylbutyl, n-heksyl, 2-etylbutyl og lignende. Spesielt foretrukket er metyl og etyl.

Som anvendt her angir betegnelsen "lavere alkenyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbonrest med én til ni karbonatomer, fortrinnsvis ett til seks karbonatomer som har en olefinisk binding. Foretrukket lavere alkenyl er 2-propenyl.

Betegnelsen "cykloalkyl" angir en monovalent mono- eller polykarbocyklisk rest med tre til ti, fortrinnsvis tre til syv karbonatomer og mer foretrukket fire til seks karbonatomer. Denne betegnelsen er ytterligere eksemplifisert ved rester så som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, bornyl, adamantyl, bicyklo[2.2.1]heptyl, indenyl og lignende. I en foretrukket utførelsesform, "cykloalkyl" means cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl.

Betegnelsen "heterocyklyl" betyr en mono- eller polycyklisk mettet ring, hvor en, to eller tre av karbonringatomene er erstattet med et heteroatom så som N, O eller S. Eksempler på heterocyklylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioksanyl og lignende. Foretrukne heterocyklylgrupper er pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl eller tetrahydropyranyl. Heterocyklylgruppene kan være usubstituert eller substituert og binding kan være via deres karbonskjelett eller via deres heteroatom(er) hvor passende, med den forståelsen av at nevnte substituenter ikke er i sin tur videre substituert hvis ikke angitt på annen måte i eksemplene eller kravene nedenfor.

Betegnelsen "aryl" angir en aromatisk mono- eller polykarbocyklisk rest med 6 til 12 karbonatomer som har minst én aromatisk ring. Eksempler på slike grupper omfatter, men er ikke begrenset til, fenyl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, 1,2-dihydronaphtalen, indanyl, 1H-indenyl og lignende. Foretrukne arylgrupper er fenyl eller naftyl, med fenyl som spesielt foretrukket.

Betegnelsen "heteroaryl" angir en aromatisk mono- eller polycyklisk rest med 5 til 12 atomer som har minst én aromatisk ring inneholdende en, to eller tre ringheteroatomer valgt fra N, O og S, hvor de gjenværende ringatomer er C. En eller to ringkarbonatomer i heteroarylgruppen kan være erstattet med en karbonylgruppe. Foretrukne heteroarylringer er valgt fra gruppen bestående av pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, isoksazolyl, tiadiazolyl, tiazolyl, furanyl, tienyl, pyranyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, 7-azaindolyl, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, kinoksalinyl, benzofuranyl, benzoksazinyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, kromenyl, kromanyl, isokromanyl, kumarinyl, isokumarinyl og benzopyranyl. Foretrukne heteroarylgrupper er valgt fra gruppen bestående av *1H*-pyrazol-3-yl, tiazol-2-yl, [1,2,4]tiadiazol-5-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl, pyridyl, pyrazinyl og pyrimidinyl.

Betegnelsen "heteroaryl," angir en aromatisk mono- eller polycyklisk rest med 5 til 12 atomer som har minst én aromatisk ring inneholdende en, to eller tre ring-heteroatomer valgt fra N, O og S, hvor de gjenværende ringatomer er C. En eller to ringkarbonatomer i heteroarylgruppen kan være erstattet med en karbonylgruppe.

Som anvendt her betyr betegnelsen "lavere alkoksy" gruppen R'-O-, hvor R' er lavere alkyl og betegnelsen "lavere alkyl" har den tidligere gitte betydning. Eksempler på lavere alkoksygrupper er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sec.-butoksy og tert.-butoksy, fortrinnsvis metoksy og etoksy.

Betegnelsen "lavere alkoksyalkyl" angir gruppen –R"-O-R', hvor R' betyr en lavere alkylgruppe som definert tidligere og R" betyr en lavere alkylengruppe så som metylen, etylen eller propylen. Eksempler på lavere alkoksyalkylgrupper er metoksymetyl eller 2-metoksy-etyl.

Som anvendt her betyr betegnelsen "halogen" en fluor, klor, brom eller jod rest, fortrinnsvis en fluor, klor eller brom rest og mer foretrukket en fluor eller klor rest.

Betegnelsen "lavere halogenalkyl" angir lavere alkylgrupper som definert ovenfor hvor minst én av hydrogenatomene i den lavere alkylgruppen er erstattet med et halogenatom, fortrinnsvis fluor eller klor, mest foretrukket fluor. Blant de foretrukne halogenert lavere alkylgrupper er trifluormetyl, difluormetyl, trifluoretyl, 2,2-difluoretyl, fluormetyl og klormetyl, hvor trifluormetyl er spesielt foretrukket.

Betegnelsen "lavere halogenalkoksy" betyr lavere alkoksygrupper som definert ovenfor hvor minst én av hydrogenatomene i den lavere alkoksygruppen er erstattet

med et halogenatom, fortrinnsvis fluor eller klor, mest foretrukket fluor. Blant de foretrukne halogenert lavere alkoksygrupper er trifluormetoksy, difluormetoksy, fluormetoksy og klormetoksy, hvor trifluormetoksy er spesielt foretrukket.

Betegnelsen "lavere hydroksyalkyl" angir lavere alkylgrupper som definert ovenfor hvor minst én av hydrogenatomene i den lavere alkylgruppen er erstattet med en hydroksygruppe. Foretrukket lavere hydroksyalkylgrupper er 2-hydroksy-etyl, 2-hydroksypropyl, 2-hydroksybutyl, 1,2-dihydroksyetyl, 2,3-dihydroksypropyl, 2-hydroksy-2-metylpropyl, 3-hydroksy-2,2-dimetylpropyl og gruppene spesifikt eksemplifisert deri. Spesielt foretrukket er 2-hydroksy-2-metyl-propyl, 2,3-dihydroksypropyl og 1,2-dihydroksyetyl.

Betegnelsen "karboksyl" betyr gruppen –COOH, mens betegnelsen "aminokarbonyl" angir gruppen –CO-NH_2.

Betegnelsen "lavere alkoksykarbonyl" angir gruppen –CO-OR' hvor R' er lavere alkyl og betegnelsen "lavere alkyl" har den tidligere gitte betydning. Foretrukket lavere alkoksykarbonylgrupper er metoksykarbonyl eller etoksykarbonyl.

Betegnelsen "lavere aminokarbonylalkyl" angir en gruppe –R"-CO-NH_2, hvor R" betyr en lavere alkylengruppe så som metylen, etylen eller propylen.

"Lavere alkoksykarbonylamino" angir en gruppe –NH-CO-OR', hvor R' er lavere alkyl.

Betegnelsen "lavere alkenyloksykarbonyl" angir en gruppe –CO-OR*, hvor R* er en lavere alkenylgruppe. En foretrukket "lavere alkenyloksykarbonylgruppe er 2-propen-1-yloksykarbonyl eller allyloksykarbonyl.

Som anvendt her betyr betegnelsen "lavere alkanoyl" en gruppe –CO-R' hvor R' er lavere alkyl og betegnelsen "lavere alkyl" har den tidligere gitte betydning. En foretrukket lavere alkanoylgruppe er acetyl.

Forbindelser med formel I kan ha ett eller flere asymmetriske karbonatomer og kan eksistere i form av optisk rene enantiomerer, blandinger av enantiomerer så som for eksempel racemater, optisk rene diastereoisomerer, blandinger av diastereoisomerer, diastereoisomere racemater eller blandinger av diastereoisomere racemater. De optisk aktive former kan oppnås for eksempel ved spaltning av racematene, gjennom asymmetrisk syntese eller asymmetrisk kromatografi (kromatografi med et chiralt adsorberende midler eller elueringsmiddel). Oppfinnelsen

omfatter alle disse formene.

Som anvendt her betyr betegnelsen "farmasøytisk akseptablet salt" hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen med formel (I). Salter kan fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer og baser omfattende uorganiske og organiske syrer og baser. Slike syrer omfatter for eksempel eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etensulfonsyre, dikloreddiksyre, maursyre, fumarsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hippuronsyre, bromhydrogensyre, saltsyre, isetionisk, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, slimsyre, salpetersyre, oksalsyre, pamoinsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, oksalsyre, *p*-toluensulfonsyre og lignende. Spesielt foretrukket er fumarsyre, saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre og metansulfonsyrer. Akseptable basesalter omfatter alkalimetall (f.eks. natrium, kalium), jordalkalimetall (f.eks. kalsium, magnesium) og aluminiumsalter.

I praksis omfatter anvendelsen ifølge foreliggende oppfinnelse at en effektiv mengde av hvilken som helst én av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller en kombinasjon av hvilke som helst av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, blir administrert via hvilken som helst av de vanlige og akseptable metoder kjent på området, enten allene eller i kombinasjon. Forbindelsene eller preparater kan således administreres oralt (f.eks. bukkalt hulrom), sublingvalt, parenteralt (f.eks. intramuskulært, intravenøst eller subkutant), rektalt (f.eks. gjennom suppositorier eller vaskevæsker), transdermalt (f.eks. hud-elektroporering) eller ved inhalering (f.eks. gjennom aerosol) og i form eller fast stoff, væske eller gassformige doser, omfattende tabletter og suspensjoner. Administreringen kan utføres i en enkel enhetsdoseform med kontinuerlig terapi eller i en enkeltdose terapi ad libitum. Det terapeutiske preparat kan også være i form av en oljeemulsjon eller dispersjon sammen med et lipofil salt så som pamoinsyre eller i form av en bionedbrytbar forlenget-frigjøringspreparat for subkutan eller intramuskulær administrering.

Anvendelige farmasøytiske bærere for fremstilling av preparatene her kan være faste stoffer, væsker eller gasser. Således kan preparatene være i form av tabletter, piller, kapsler, suppositorier, pulvere, enterisk belagte eller andre beskyttede formuleringer (f.eks. binding på ionebytteharpikser eller pakking i lipid-protein blærer), forlenget frigjøringsformuleringer, løsninger, suspensjoner, eliksirer, aerosol-preparater og lignende. Bæreren kan velges fra de forskjellige oljer omfattende petroleum av animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse, f.eks. jordnøttolje, soyabønneolje, mineralolje, sesamolje og lignende. Vann, saltløsning, vandig

dekstrose og glykoler er foretrukne flytende bærere, spesielt (når disse skal være isotonisk med blodet) for injiserbare løsninger. For eksempel omfatter formuleringer for intravenøs administrering sterile vandige løsninger av den aktive bestanddel(er) som blir fremstilt ved oppløsning av fast stoff aktiv bestanddel(er) i vann for å produsere en vandig løsning og å gjøre løsningen steril. Egnede farmasøytiske tilsetningsmidler omfatter stivelse, cellulose, talk, glukose, laktose, talk, gelatin, malt, ris, mel, kalk, silika, magnesiumstearat, natriumstearat, glycerolmonostearat, natriumklorid, tørket skummet melk, glycerol, propylenglykol, vann, etanol og lignende. Preparatene kan underkastes konvensjonell farmasøytiske additiver så som konserveringsmidler, stabiliserende midler, fukte- eller emulgeringsmidler, salter for regulering av osmotisk trykk, buffere og lignende. Egnede farmasøytiske bærere og deres formulering er beskrevet i Remington's Pharmaceutical sciences av E. W. Martin. Slike preparater vil, i hvilken som helst hendelse, inneholder en effektiv mengde av den aktive forbindelse sammen med en egnet bærer for å fremstille den passesnde doseform for passende administrering til mottageren.

Dosen av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse avhenger av flere faktorer, så som for eksempel administreringsmetoden, alderen og kroppsvekten til individet og tilstanden til pasienten som skal behandles og vil i siste instans bestemmes av behandlende lege eller veterinær. En slik mengde av den aktive forbindelse som bestemt av behandlende lege eller veterinær er referert til her og i kravene, som en "terapeutisk effektiv mengde". For eksempel er dosen av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse typisk i området ca. 1 til ca. 1000 mg pr. dag. Fortrinnsvis er den terapeutisk effektive mengden i en mengde på fra ca. 1 mg til ca. 500 mg pr. dag.

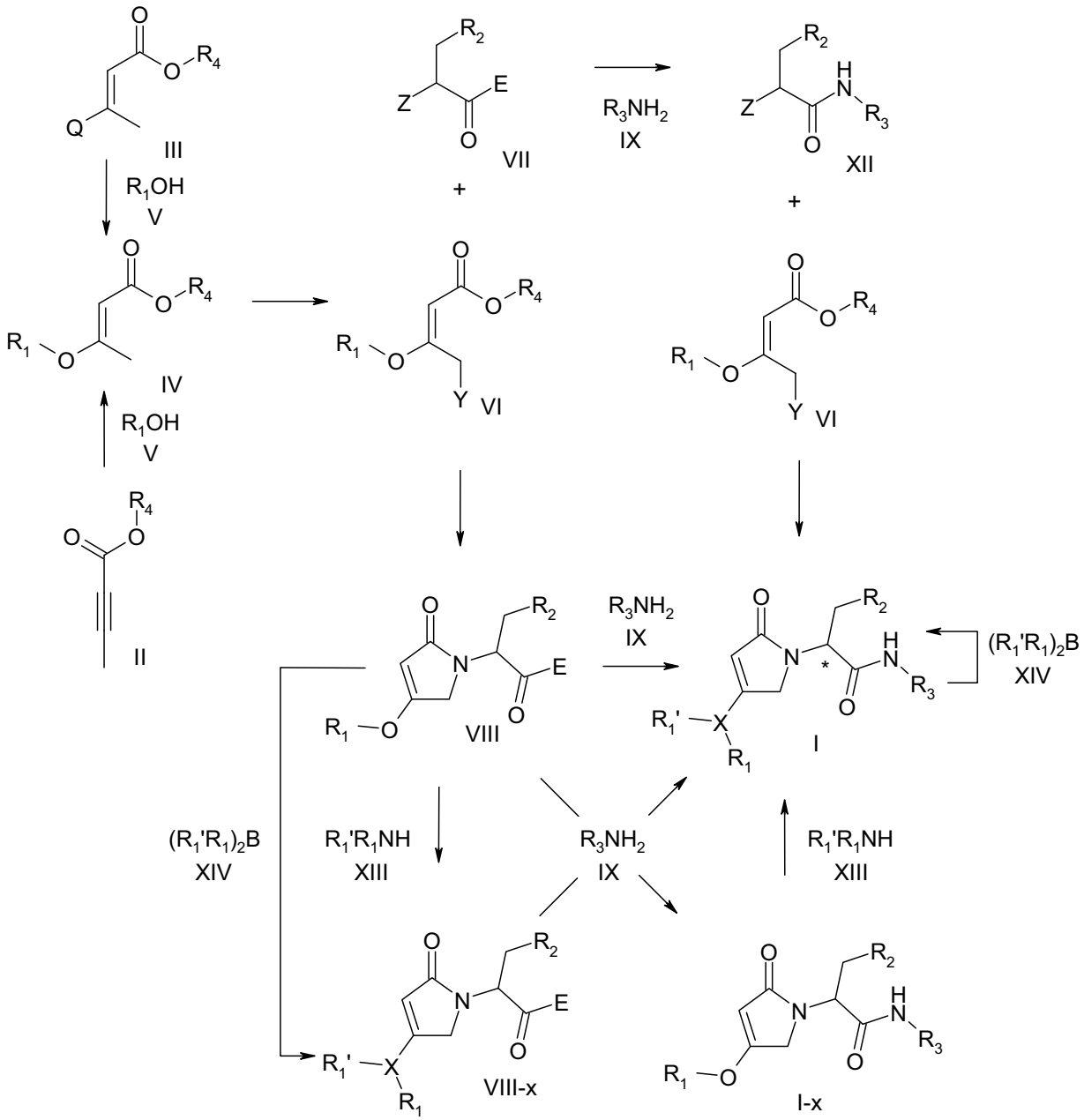
Det vil forstås, at forbindelsene med den generelle formel I ifølge foreliggende oppfinnelse kan være derivatisert på de funksjonelle grupper for å gi derivater som kan omdannes tilbake til stamforbindelsen *in vivo*. Fysiologisk akseptable og metabolsk labile derivater som kan produsere stamforbindelsene med den generelle formel I *in vivo* er også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer og ved anvendelse av generelle syntesеteknikker og prosedyrer kjent for fagfolk på området. Kjemikalier kan anskaffes fra firmaer så som for eksempel Aldrich, Argonaut Technologies, VWR og Lancaster. Kromatografilevaranser og utstyr kan anskaffes fra slike firmaer som for eksempel AnaLogix, Inc, Burlington, WI; Biotage AB, Charlottesville, VA; Analytical Sales ans Services, Inc., Pompton Plains, NJ; Teledyne Isco, Lincoln, NE; VWR International,

Bridgeport, NJ; Varian Inc., Palo Alto, CA og Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE. Biotage, ISCO og Analogix kolonner er forhåndspakkede silikagelkolonner anvendt i standard kromatografi.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved de følgende generelle reaksjonsskjema:

GENERELT REAKSJONSSKJEMA



Forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en arylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, fluoralkyl og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl, kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl med forbindelser med formel V, hvor R_1 er en arylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl, under basiske betingelser så som 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en i tetrahydrofuran under tilbakeløp (*J. Am. Chem. Soc.* **1997***, 119*, 479) eller kalium *t*-butoksid i tetrahydrofuran.

Forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en heteroarylgruppe, for eksempel usubstituert eller substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel en 3-pyridyl, 8-kinolyl, 5-isokinolyl eller 5-kinolylgruppe kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl med forbindelser med formel V, hvor R_1 er en heteroarylgruppe, for eksempel usubstituert eller substituert med én, to eller tre halogen, alkyl, *fluor*o og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel en 3-pyridyl, 8-kinolyl, 5-isokinolyl eller 5-kinolylgruppe under basiske betingelser så som 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en i tetrahydrofuran under tilbakeløp (under lignende betingelser med de beskrevet i *J. Am. Chem. Soc.* **1997***, 119*, 479).

Forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel en (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-metylgruppe kan fremstilles ved behandling av forbindelser med formel II, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl med forbindelser med formel V, hvor R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel en (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-metylgruppe under basiske betingelser så som 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en i tetrahydrofuran under tilbakeløp (under lignende betingelser til de beskrevet i *J. Am. Chem. Soc.* **1997***, 119*, 479) eller tributylfosfin i

tetrahydrofuran (under lignende betingelser med de beskrevet i *Tetrahedron* **1998**, *54*, 637).

Forbindelser med formel II, hvor R_4 er metyl eller etyl er kommersielt tilgjengelig.

Alternativt kan forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en arylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, *fluor*o og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl, fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og Q er halogen, for eksempel klor, med alkalimetalletsalter, for eksempel natrium eller kalium, fra forbindelser med formel V. Alkoksidsalter av forbindelser med formel V kan fremstilles i en separat trinn fra forbindelser med formel V ved anvendelse av hvilken som helst konvensjonell metode for deprotonating en fenolisk hydroksylgruppe med en passende base. Alternativt kan forbindelser med formel IV fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III og forbindelser med formel V med et alkalimetall, så som natrium, oppløst i en alkohol, så som etanol (*J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 902).

Alternativt kan forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en heteroarylgruppe, for eksempel usubstituert eller substituert med én, to eller tre halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel en 3-pyridyl, 8-kinolyl, 5-isokinolyl eller 5-kinolylgruppe fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og Q er halogen, for eksempel klor, med alkalimetalletsalter, for eksempel natrium eller kalium, fra forbindelser med formel V. Salter av forbindelser med formel V kan fremstilles fra forbindelser med formel V ved anvendelse av hvilken som helst konvensjonell metode for deprotonating en fenolisk hydroksylgruppe. Alternativt kan forbindelser med formel IV fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III og forbindelser med formel V med et alkalimetall, så som natrium, oppløst i en alkohol, så som etanol (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 902).

Alternativt kan forbindelser med formel IV, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl

eller etyl og Q er halogen, for eksempel klor, med alkalimetalletsalter, for eksempel natrium eller kalium, fra forbindelser med formel V. Salter av forbindelser med formel V kan fremstilles fra forbindelser med formel V ved anvendelse av hvilken som helst konvensjonell metode for deprotonating av en alkohol. Alternativt kan forbindelser med formel IV fremstilles ved behandling av forbindelser med formel III og forbindelser med formel V med et alkalimetall, så som natrium, oppløst i en alkohol, så som etanol (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Pharm. Sci.* **1964***, 53*, 902-905).

Forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og Q er halogen, for eksempel klor kan fremstilles fra forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og Q er hydroksyl, som tegnet eller i ketotautomer form, ved hvilken som helst konvensjonell metode for dannelse av vinylhalogenid fra en ketoforbindelse så som behandling med fosforpentaklorid i dietyleter (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synth. Commun.* **1981***, 11*, 419; *J. Am. Chem. Soc.* **1955***, 77*, 1136; *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger).* **1977***, 310*, 522).

Forbindelser med formel III, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl og Q er hydroksyl, som tegnet eller i ketotautomer form, er kommersielt tilgjengelig.

Forbindelser med formel V, hvor R_1 er en arylgruppe for eksempel substituert med én, to eller tre halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved konvensjonelle metoder (under lignende betingelser som de beskrevet i *Chemistry of Phenols* **2003**, *1* 395; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, *16*, 2529 og referanser angitt der). For eksempel er de følgende forbindelser med formel V kommersielt tilgjengelige: fenol, 2-klor-3-metoksy-fenol, 2-metoksy-fenol, 3-metoksy-fenol, 4-metoksy-fenol, 2-trifluormetyl-fenol, 3-trifluormetyl-fenol, 4-trifluormetyl-fenol, (2-hydroksy-fenyl)-pyrrolidin-1-yl-metanon, 2-cykloheksylfenol, 2-cyklopentylfenol, 2-fenylfenol, 1-naftol, 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftol, 2'-hydroksyacetofenon, 2-hydroksybenzonitril, *o*-cresol, 3-fluorfenol, 2-fluorfenol, 2,3-difluorfenol, 2,4-difluorfenol, 2,5-difluorfenol, 2,6-difluorfenol, 2-(metylsulfonyl)fenol, 3-fenoksyfenol, 3-hydroksy-2-metylpyridin, 2-(1-pyrrolidino)fenol, 2-(1-piperidino)fenol, 2-(4-morfolino)fenol, 3-hydroksypyridin, 8-hydroksykinolin, 5-hydroksyisokinolin og 5-hydroksykinolin. Fenoler kan også fremstilles fra arylboronsyrer ved behandling med hydrogenperoksid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Liquid Crystals*, **2007**, *34*, 489). Funksjonelle grupper på fenoler kan manipuleres før reaksjoner med forbindelser med formel II eller III. Fenoler med

sidekjeder inneholdende esterfunksjonalitet kan omdannes til fenoler med sidekjeder inneholdende alkoholfunksjonalitet ved reduksjon av esteren eller tilsetning av Grignardreagenser ved anvendelse av standard betingelser. Fenoler med sidekjeder inneholdende α-hydroksysyrefunksjonalitet kan omdannes til dioler eller beskyttede dioler ved anvendelse av standard betingelser. Fenoleniske hydroksylgrupper kan kreve beskyttelse/avbeskyttelse under disse modifikasjonene. Benzooksazol-4-oler kan fremstilles fra de tilsvarende hydroksysubstituerte 2-hydroksyaniliner ved behandling med alkylortoformater eller ortoacetater.

Forbindelser med formel VI, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl, Y er halogen, for eksempel brom og R_1 er en aryl eller heteroarylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl, kan fremstilles ved behandling av de tilsvarende forbindelser med formel IV med hvilke som helst egnede allyliske halogeneringbetingelser så som *N*-bromsuccinimid/benzoylperoksid ved tilbakeløpsbehandling i karbontetraklorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1986***, 27*, 5285; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 717) eller *N*-bromsuccinimid/2,2'-azobis(2,4-dimetylvaleronitril) i diklormetan (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 813).

Forbindelser med formel VI, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl, Y er halogen, for eksempel brom og R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe kan fremstilles ved behandling av de tilsvarende forbindelser med formel IV med hvilke som helst egnede allyliske halogeneringsbetingelser så som *N*-bromsuccinimid/benzoylperoksid ved tilbakeløpsbehandling i karbontetraklorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1986***, 27*, 5285; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 717).

Hvis det er ønskelig å produsere en forbindelse med formel VIII, hvor E er lavere alkoksy, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_1 er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl, kan en slik forbindelse fremstilles fra den tilsvarende forbindelse med formel VII hvor Z er amino og den tilsvarende forbindelse med formel VI hvor R_4 er lavere alkyl, Y er *t*-butyl-dimetyl-silanyloksy og R_1 er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis*, **2002**,

869). Forbindelser med formel VI hvor R_4 er lavere alkyl, Y er *t*-butyl-dimetyl-silanyloksy og R_1 er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl kan fremstilles under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis*, **2002**, 869.

Forbindelser med formel VIII, hvor E er lavere alkyloksy eller benzyloksy, for eksempel metoksy, etoksy, benzyloksy eller *t*-butoksy, R_1 er en aryl eller heteroarylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre hydrogen, halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluroalkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, kan fremstilles ved behandling av de tilsvarende forbindelser med formel VI, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl, Y er halogen, for eksempel brom, med de tilsvarende forbindelser med formel VII hvor Z er amino, E er lavere alkyloksy eller benzyloksy, for eksempel metoksyl, etoksy, benzyloksy eller *t*-butoksy under basisk kondenseringsbetingelser så som en organisk amin base fulgt av oppvarmning (under lignende betingelser som de beskrevet i *Org. Lett.* **2003***, 5*, 4341; *Tetrahedron Lett.* **1986***, 27*, 5285; *J. Org. Chem.* **1984***, 49*, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetrahedron Lett.* **2007***, 48*, 2819; *Tetrahedron Lett.* **2005***, 46*, 525) eller mikrobølgebestråling. Alternativt kan forbindelser med formel VI behandles med forbindelser med formel VII hvor Z er et aminohydroklorid under basiske betingelser så som natriumbikarbonat i etanol med azeotrop fjerning av vann, fulgt av oppvarmning med eddiksyre (eddiksyresure betingelser lignende de beskrevet i *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1628).

Forbindelser med formel VIII, hvor E er lavere alkyloksy eller benzyloksy, for eksempel metoksyl, etoksy, benzyloksy eller t-butoksy, R_1 er alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, kan fremstilles ved behandling av de tilsvarende forbindelser med formel VI, hvor R_4 er lavere alkyl, for eksempel metyl eller etyl, Y er halogen, for eksempel klor og R_1 er

alkyl, cykloalkyl eller heterocyklyl med de tilsvarende forbindelser med formel VII hvor Z er amino, E er lavere alkyloksy eller benzyloksy, for eksempel metoksyl, etoksy, benzyloksy eller *t*-butoksy under basisk kondenseringsbetingelser så som et organisk amin base fulgt av oppvarmning (under lignende betingelser som de beskrevet i *Org. Lett.* **2003***, 5*, 4341; *Tetrahedron Lett.***1986***, 27*, 5285; *J. Org. Chem.* **1984***, 49*, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetrahedron Lett.* **2007***, 48*, 2819; *Tetrahedron Lett.* **2005***, 46*, 525) eller mikrobølgebestråling.

Forbindelser med formel VIII, hvor E er hydroksyl, R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel metyl eller etyl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, kan fremstilles ved hydrolyse av forbindelser med formel VIII hvor E er lavere alkyloksy eller benzyloksy, for eksempel metoksy, etoksy, benzyloksy eller *t*-butoksy, under standard betingelser kjent for fagmannen (se for eksempel Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis;* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**).

Forbindelser med formel V hvor R_1 er en alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel benzyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, metyl, propyl eller tetrahydro-pyran-4-yl er kommersielt tilgjengelig kan fremstilles ved hvilken som helst konvensjonell metode of produserende en alkohol. For eksempel kan alkoholer lett syntetiseres fra alkylhalogenider, olefiner eller karbonylforbindelser ved standard prosedyrer. Forbindelsene med formel V som har funksjonelle grupper typisk needing transformasjon, omdannelse eller beskyttelse kan omdannes, transformeres eller avbeskyttet til de ønskede funksjonalitet ved anvendelse av konvensjonelle metoder vesd et passende tidspunkt under syntesen (se for eksempel Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**).

Forbindelser med formel VI, hvor R_1 og R_4 er metyl eller R_1 og R_4 eller etyl og Y er klor er kommersielt tilgjengelige.

Forbindelser med formel VIII, hvor E er lavere alkoksy, for eksempel metoksy eller etoksy, R_1 er en alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel benzyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, metyl, propyl eller tetrahydro-pyran-4-yl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl,

hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, kan fremstilles ved behandling av de tilsvarende forløper med formel VIII hvor E er lavere alkoksy, for eksempel metoksy eller etoksy og R_1 er metyl, med forbindelser med formel V, hvor R_1 er en alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, for eksempel benzyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, metyl, propyl eller tetrahydro-pyran-4-yl, under to-trinns termisk sure betingelser. Forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er hydrogen kan fremstilles fra forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er metyl med sur hydrolyse (under lignende betingelser som de beskrevet i EP 252363). Forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er alkyl kan fremstilles fra forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er hydrogen ved behandling med forbindelser med formel V under sure betingelser. Alternativt kan disse to trinn utføres uten isolering av forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er hydrogen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2345; EP 252363).

Forbindelsene med formel I hvor X er O, R_1 er H, R_1' er fraværende, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen, kan produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel VIII, hvor E er hydroksyl og R_1 er H og forbindelser med formel IX gjennom hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827). Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl. Forbindelsen med formel VIII, hvor E er hydroksyl og R_1 er H, kan fremstilles fra en forløperforbindelse hvor R_1 er metyl og E er lavere alkoksy under termisk sure betingelser, fulgt av hydrolyse av den resulterende ester.

Forbindelsene med formel I hvor X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller

substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen, kan produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel I-x og R_1 er metyl ved behandling med de tilsvarende forbindelser med formel XIII, hvor R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, under to-trinns termisk sure betingelser. Forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er hydrogen kan fremstilles fra forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er metyl ved sur hydrolyse (under lignende betingelser som de beskrevet i EP 252363). Forbindelser med formel I, hvor X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl kan fremstilles fra forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er hydrogen ved behandling med forbindelser med formel XIII under sure betingelser (under lignende betingelser som de beskrevet i *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4341-4344). Forbindelser med formel XIII, hvor R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, er kommersielt tilgjengelig eller fremstilles lett ved anvendelse av konvensjonelle metoder. Hvis forbindelsene med formel I er en blanding av enantiomerer eller diastereomerer, kan passende kromatografiske teknikker, så som superkritisk fluid kromatografi, anvendes for å produsere chiralt rene eller chiralt anrikede forbindelser med formel I. Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I, hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er en alkyl, cykloalkyl eller heterocyklylgruppe, kan produseres fra forbindelser med formel VIII, hvor E er OH og forbindelsene med formel IX, hvor R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen, ved hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827). Hvis forbindelsene med formel I er en blanding av enantiomerer eller diastereomerer, kan passende kromatografiske teknikker, så som superkritisk fluid kromatografi, anvendes for å produsere chiralt rene eller chiralt anrikede forbindelser med formel I. Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I, hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er en aryl eller heteroarylgruppe, kan produseres fra forbindelser med formel VIII eller VIII-x, hvor E er OH og forbindelsene med formel IX, hvor R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen,

ved hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827). Alternativt kan denne transformasjon gjennomføres ved anvendelse av 1-propanfosfonsyre cyklisk anhydrid som reagens (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2648). Hvis forbindelsene med formel I er en blanding av enantiomerer eller diastereomerer, kan passende kromatografiske teknikker, så som superkritisk fluid kromatografi, anvendes for å produsere chiralt rene eller chiralt anrikede forbindelser med formel I. Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er lavere alkyl eller cykloalkyl, for eksempel isopropyl, *n*-propyl og (S)-1-metoksy-propyl kan alternativt fremstilles fra forbindelsene med formel I hvor R_1 er metyl ved behandling med forbindelser med formel V, hvor R_1 er lavere alkyl, for eksempel isopropyl, *n*-propyl og (S)-1-metoksy-propyl, med the R_2 og R_3 grupper som ovenfor, under to-trinns termisk sure betingelser. Forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er hydrogen kan fremstilles fra forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er metyl ved sur hydrolyse (under lignende betingelser som de beskrevet i EP 252363). Forbindelser med formel I, hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er lavere alkyl eller cykloalkyl, for eksempel isopropyl, *n*-propyl og (S)-1-metoksy-propyl kan fremstilles fra forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er hydrogen ved behandling med forbindelser med formel V under sure betingelser. Alternativt kan disse to trinn utføres uten isolering av forbindelser med formel I-x, hvor R_1 er hydrogen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2345; EP 252363).

Forbindelsene med formel I hvor X er O, R_1 er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1' er fraværende, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen kan alternativt produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel XII, hvor Z er en aminogruppe ved behandling med de tilsvarende forbindelser med formel VI hvor Y er halogen, for eksempel brom, så som en organisk aminbase fulgt av oppvarmning (under lignende betingelser som de beskrevet i *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4341; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5285; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2819; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 525) eller mikrobølgebestråling. Nevnte

heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel XII hvor Z er amino, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen, kan produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel VII hvor Z er beskyttet amino, så som *t*-butoksykarbonyl, E er hydroksyl og formel IX ved anvendelse av hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827) fulgt av avbeskyttelse av aminonitrogenet ved anvendelse av standard betingelser, så som behandling med syre. Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I-x hvor R_1 er metyl, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen kan produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er metyl og E er OH og formel IX ved anvendelse av hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827). Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I hvor X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen kan alternativt produseres fra de tilsvarende forbindelser med formel VIII-x, hvor E er hydroksyl, X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl og de tilsvarende forbindelser med formel IX ved anvendelse av hvilke som helst konvensjonelle metoder for å danne en amidbinding

mellom en karboksylsyre og et amin (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852). Nevnte heteroarylgrupper kan for eksempel omfatte usubstituert og substituert 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelser med formel VIII-x, hvor E er lavere alkoksy, for eksempel metoksy eller etoksy, hvor X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl eller aryl, hvor nevnte alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl og aryl kan være mono eller disubstituert med hydrogen, halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, kan fremstilles ved behandling av den tilsvarende forbindelse med formel VIII hvor E er lavere alkoksy, for eksempel metoksy eller etoksy og R_1 er metyl, med forbindelser med formel XIII, hvor R_1' er alkyl, for eksempel metyl eller etyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl og R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, under to-trinns termisk sure betingelser. Forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er hydrogen kan fremstilles fra forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er metyl ved sur hydrolyse (under lignende betingelser som de beskrevet i EP 252363). Forbindelser med formel VIII-x, hvor X er N, R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl kan fremstilles fra forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er hydrogen ved behandling med forbindelser med formel XIII under sure betingelser (under lignende betingelser som de beskrevet *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4341). Forbindelser med formel XIII, hvor R_1' er alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, for eksempel metyl eller etyl og R_1 er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller heteroaryl, er kommersielt tilgjengelig eller fremstilles lett ved anvendelse av konvensjonelle metoder. Forbindelser med formel VIII-x hvor E er OH kan fremstilles fra de tilsvarende forbindelser med formel VIII-x hvor E er lavere alkoksy via hydrolyse.

Alternativt kan forbindelser med formel VIII-x, hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er en aryl eller heteroarylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, (R)-2-metoksy-1-metyl-etyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl,

2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl, fremstilles ved direkte kobling av de tilsvarende forbindelser med formel V med forbindelser med formel VIII-x, hvor X er bor og R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring og E er en alkoksygruppe under basiske betingelser katalysert med kobber(II) acetat (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5087). Tilsvarende forbindelser med formel VIII-x, hvor X er bor og R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring og E er en alkoksygruppe kan fremstilles fra tilsvarende forbindelser med formel VIII, hvor R_1 er trifluormetansulfonyl, ved behandling med forbindelser med formel XIV, hvor R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Organometallic Chem.* **2003**, *687*, 284). Tilsvarende forbindelser med formel VIII hvor R_1 er trifluormetansulfonyl kan fremstilles fra forbindelsene med formel VIII hvor R_1 er hydrogen ved behandling med base og triflinsyre anhydrid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis* **2007**, *15*, 2317). Tilsvarende forbindelser med formel VIII hvor R_1 er hydrogen kan fremstilles fra forbindelsene med formel VIII hvor R_1 er lavere alkyl, for eksempel metyl ved anvendelse av termisk sure betingelser (under lignende betingelser som de beskrevet i CN 101121688; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4010).

Alternativt kan forbindelser med formel I, hvor X er O, R_1' er fraværende, R_1 er en aryl eller heteroarylgruppe, for eksempel substituert med én, to eller tre halogen, alkyl, fluor og perfluor alkyl, alkoksy eller perfluoralkoksygrupper eller kombinasjoner derav, for eksempel 2,3-diklor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl, 2,6-difluor-fenyl, (R)-2-metoksy-1-metyl-etyl, 3-klor-2,6-difluor-fenyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl, 2-klor-3-metoksy-fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, 2-etoksy-fenyl, 2-metoksy-fenyl eller 2-trifluormetyl-fenyl og R_2 er alkyl, forgrenet alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med halogen, alkyl, hydroksy, alkoksy eller ketogrupper, for eksempel 2,6-diklor-fenyl, 2,6-difluor-fenyl, cykloheksyl, cyklopentyl, isopropyl, fenyl, *t*-butoksy, tetrahydro-furan-2-yl, tetrahydro-pyran-2-yl eller tetrahydro-pyran-4-yl og R_2 og R_3 er som ovenfor, fremstilles ved direkte kobling av de tilsvarende forbindelser med formel V med de tilsvarende forbindelser med formel I hvor X er bor og R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring under basiske betingelser katalysert med kobber(II) acetat (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5087). Tilsvarende forbindelser med formel I, hvor X er bor og R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring og R_3 er hvilken som helst usubstituert eller substituert heteroarylgrupper som er

kommersielt tilgjengelig eller kjent i litteraturen kan fremstilles fra de tilsvarende forbindelser med formel I, hvor X er O, R_1 er H, R_1' er fraværende ved behandling med forbindelser med formel XIV, hvor R_1' og R_1 er alkoksy individuelt eller sammen for å danne en ring (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Organometallic Chem.* **2003**, *687*, 284). Tilsvarende forbindelser med formel I hvor R_1 er trifluormetansulfonyl og R_1' er fraværende kan fremstilles fra forbindelsene med formel I hvor R_1 er hydrogen og R_1' er fraværende ved behandling med base og triflinsyreanhydrid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis* **2007**, *15*, 2317). Tilsvarende forbindelser med formel I hvor R_1 er hydrogen og R_1' er fraværende kan fremstilles fra forbindelsene med formel I hvor R_1 er lavere alkyl for eksempel metyl og R_1' er fraværende, ved anvendelse av termisk sure betingelser (under lignende betingelser som de beskrevet i CN 101121688; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4010). Eksempler på heteroarylgrupper omfatter 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Forbindelsene med formel I, hvor R_3 er alkylkarbamoyl kan fremstilles fra de tilsvarende forbindelser med formel VIII hvor E er lavere alkoksy, for eksempel metoksy eller etoksy, ved behandling med N-alkylureaer, for eksempel N-metyl urinstoff, i nærvær av magnesiummetoksid (under lignende betingelser som de beskrevet i US6528543).

Forbindelsene med formel I eller formel I-x som har funksjonelle grupper som trenger transformasjon, omdannelse eller beskyttelse kan transformeres, omdannes eller avbeskyttes til den ønskede funksjonalitet ved anvendelse av konvensjonelle metoder i et passende mellomprodukttrinn eller etter amidkoblingsrinnet i syntesen (under lignende betingelser som de beskrevet i Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis;* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**). Slike omdannelser kan omfatte forsåpning av en ester til en syre eller alkohol under basiske betingelser, fjerning av anvendte acetaler eller ketaler, hvilket gir aldehyder, ketoner eller dioler, fjerning av en silylbeskyttelsesgruppe fra en alkohol, omdannelse av en syre til et amid, omdannelse av en olefin til en alkohol, diol, aldehyd, syre eller ester eller fjerning av en beskyttelsesgruppe fra et aminnitrogen. Alkoholer kan omdannes til utgående grupper så som halogenider, mesylater eller tosylater og deretter fortrenges med nukleofiler så som aminer, alkoholer eller tioler. Slik omdannelser omfatter også dehalogenering av benzyliske mono-, di- og trihalogenider (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Amer. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 12656; *Synlett* **2001**, *4*, 485; *Russian J. Org. Chem.* (Translasjon) **2000**, *36*, 1488; *Chem. Ber.* **1959**, *92* 1700) hydrogenering av alkener og alkyner eller kobling av arylhalogenider eller triflater med

alkyl eller arylkoblingspartnere så som, men ikke begrenset til boronsyrer, aminer, alkyner, vinyl eller alkylhalogenider (under lignende betingelser som de beskrevet i *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007***, 10*, 672; *Chem. Rev.* **2007***, 107*, 5318; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4166; *Chem. Rev* **2007***, 107*, 874; *Chem. Rev.* **2007***, 107*, 133). Også, hvis forbindelsene med formel I eller formel I-x er en blanding av enantiomerer eller diastereomerer, kan passende kromatografiske teknikker, så som superkritisk fluid kromatografi, anvendes for å produsere chiralt rene eller chiralt anrikede forbindelser med formel I eller formel I-x.

Forbindelser med formel VII, hvor Z er en aminogruppe og E er hydroksyl er aminosyrer, flere av hvilke som er tilgjengelig fra kommersielle kilder. Mange naturlige og unaturlige aminosyrer er kommersielt tilgjengelig eller lett tilgjengelig via metoder angitt i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i D. J. Ager, i *Handbook of chiral Chemicals*, 2. Ed., p 11-30, CRC Press). Blant disse metoder er asymmetrisk hydrogenering av enamidene (under lignende betingelser som de beskrevet i Ager, D.J., Laneman, S. A., *The Synthesis of Unnatural Amino Acids, in Asymmetic Catalysis on Industrial Scale*, Blaser, H. –U., Schmidt, E., Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, p 23), chiralt hjelpe- avledede asymmetriske induksjonsmetoder (under lignende betingelser som de beskrevet i *Pure and App. Chem.* **1983**,*55*, 1799; *Tetrahedron*, **1988,** *44*, 5541; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1990,** *112*, 4011); asymmetriske metoder ved anvendelse av chiral faseoverføring katalyserte alkyleringer (under lignende betingelser som de beskrevet i *Acc. Chem. Research* **2004,** *37*, 506); kondensering av tilsvarende aldehyder med glycin, beskyttet glycin eller beskyttede glycinfosfonatderivater fulgt av hydrogenering (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **1989***, 54*, 4511; *Org. Lett.* **2005***, 7*, 5433; *J. Org. Chem.* **2005***, 70*, 5840); og alkylering av 2-(acetylamino)-propandioisk syre diestere med en passende alkylering av reagenser fulgt av enten enzymatisk spaltning eller dekarboksylering (under lignende betingelser som de beskrevet i *Chemistry & Biology*, **2006**, *13*, 607; *Acc. Chem. Research* **2004,** *37*, 506 og referanser angitt der); ved alkylering av (benzhydryliden-amino)-eddiksyre alkylestere med halogenider, triflat, tosylat eller mesylatderivater og de resulterende benzhydrylidenderivater kan omdannes til aminosyrene ved anvendelse av standard prosedyrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem*.; **2006** *49*, 6074). Halogenideter, triflater, tosylater eller mesylater kan fremstilles fra de tilsvarende alkoholer ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en alkohol til et halogenid, triflat, tosylat eller mesylat. Aldehyder kan fremstilles ved oksidering av de tilsvarende alkoholer ved anvendelse av standard betingelser eller ved reduksjon av de tilsvarende syrer, estere eller Weinreb amider ved anvendelse av standard

betingelser. Alkoholer kan anskaffes eller fremstilt fra de tilsvarende syrer, estere eller aldehyder ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for fremstilling av en alkohol. Ved anvendelse av disse metoder kan forbindelser med formel VII, hvor R_2 er alkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl eller heteroarylgrupper fremstilles.

Alkyl og cykloalkylaminosyrer så som, cyklopentylalanin, cykloheksylalanin og cyklobutylalanin er enten kommersielt tilgjengelig eller er lett tilgjengelige fra tilsvarende halogenider eller tosylater eller mesylater via de generelle metoder beskrevet ovenfor. Tilsvarende er aryl- og heteroarylinneholdende aminosyrer enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles fra lett tilgjengelige aryl- eller heteroarylmetylhalogenider, ved anvendelse av standard metoder beskrevet tidligere. Aminosyrer så som, 2,6-difluorfenylalanin, 2-tienylalanin, 2-amino-3-isoksazol-5-yl-propionsyre kan fremstilles. Mange fluor- og klor-substituerte leuciner, for eksempel 2-amino-4-fluor-4-metyl-pentansyre, 2-amino-4-klor-4-metyl-pentansyre, 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre, 2-amino-4,4-difluor-smørsyre og 2-amino-4,4-diklor-smørsyre er lett tilgjengelig fra kjente metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *Bioorg. & Med. Chem. Lett*., **2008**, 923; *Synthesis* **1996**, *12*, 1419). Alternativt kan fluorerte forbindelser fremstilles fra de tilsvarende alkoholer, aldehyder eller ketoner ved behandling med fluoreringsmidler så som dietylaminosulfurtrifluorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Organic Syn*. **1977**, *57*, 50; *Chimia*, **1985**, *35*, 134). For eksempel kan 2-amino-4,4-difluor-pentansyre fremstilles fra tilsvarende keton, (S)-2 -benzyloksykarbonylamino-4-okso-pentansyre-metylester (under lignende betingelser som de beskrevet i WO 2005040142) ved anvendelse av dietylaminosulfurtrifluorid. Alternativt kan 2-amino-4,4-difluor-smørsyre fremstilles ved alkylering av en 2-(acetylamino)-propandioisk syre diester med trifluor-metansulfonsyre 2,2-difluor-etylester. Trifluor-metansulfonsyre 2,2-difluor-etylester kan fremstilles som beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i WO 9964442). Hydroksysubstituert leucin, 2-amino-4-hydroksy-4-metyl-pentansyre, kan fremstilles fra passende substituerte leucin, via dens omsetning med *N*-bromsuccinimid, som angitt (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett*., **1990**, *31*, 7059). Tilsvarende, fluor- substituert aminosyrer kan oppnås via kjente metoder (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6711). Hvis en gem-difluor cykloalkyl er nødvendig, kan de oppnås via de tilsvarende keto-derivater, ved anvendelse av dietylaminosulfurtrifluorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Organic Syn*., **1977**, *57*, 50; *Chimia*, **1985**, *35*, 134). Vicinalt difluorcyklopentan derivat 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre-metylester kan fremstilles ved omsetning av det tilsvarende aldehyd med

et beskyttet glycin fosfonat derivat fulgt av hydrogenering (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **1989***, 54*, 4511; *Org. Lett.* **2005***, 7*, 5433; *J. Org. Chem.* **2005***, 70*, 5840). Aldehydet kan fremstilles fra tilsvarende alkohol ved anvendelse av hvilke som helst kjente prosedyrer for å oksidere en alkohol til et aldehyd så som en Swern oksidasjon. Tilsvarende alkohol, ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-metanol, kan fremstilles under lignende betingelser som de beskrevet i WO2008111473.

Cykloalkanoninneholdende aminosyrer, for eksempel cyklopentan-3-on, kan fremstilles ved anvendelse av det passende beskyttede cyklopentan-3-on metyltosylat eller mesylat (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2003095438; *PCT Int. Appl.* WO2007115968) hvilket resulterer i fremstilling av beskyttet aminosyre, 2-amino-3-(8,8-dimetyl-6,10-dioksa-spiro[4.5]dec-2-yl)-propionsyre via den generelle metoder for aminosyresyntese beskrevet ovenfor. Aminosyrederivater med en pyrrolidinonring i sidekjeden så som 2-amino-3-(2-okso-pyrrolidin-3-yl)-propionsyre kan fremstilles ved anvendelse av litteraturreferansen (WO9957135). Heterocyklylinneholdende aminosyre 2-amino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre er kommersielt tilgjengelig, mens den tilsvarende analoge 2-amino-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionsyre kan fremstilles ved anvendelse av angitte prosedyrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2001005783; *PCT Int. Appl.* WO2007070201). Aminosyrene med 2-tetrahydrofuran ring, 2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre kan fremstilles fra 2-furyl-derivatet via hydrogenering av 2-furylring og påfølgende diastereomerseparasjon ved anvendelse av standard metoder (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004033462; *PCT Int. Appl.* WO9214706).

Aminosyrer med bicykliske systemer så som norbornylringer kan fremstilles ved omsetning av de tilsvarende aldehyder med et beskyttet glycinfosfonatderivat fulgt av hydrogenering (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **1989***, 54*, 4511; *Org. Lett.* **2005***, 7*, 5433; *J. Org. Chem.* **2005***, 70*, 5840). Aldehydene kan fremstilles fra de tilsvarende alkoholer ved anvendelse av hvilke som helst kjente prosedyre for å oksidere en alkohol til et aldehyd så som en Swern oksidasjon. Tilsvarende alkoholer er enten kommersielt tilgjengelig (så som 2-norborananemetanol) eller kan fremstilles ved anvendelse av litteraturmetoder (så som bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-metanol, under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8103).

For aminosyrederivater med formel VII hvor R_2 er cykloalkyl substituert med ett fluor på metinring bindingskarbonatomet, så som 2-amino-3-(1-fluor-cyklobutyl)-propionsyre, 2-amino-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre eller 2-amino-3-(1-fluor-cykloheksyl)-propionsyre, kan disse forbindelser fremstilles ved alkylering av (benzhydryliden-amino)-eddiksyre alkylestere med triflat, tosylat eller mesylatderivater av de tilsvarende (1-fluor-cykloalkyl)-metanol analoger eller de tilsvarende bromider. De resulterende benzhydrylidenderivater kan omdannes til aminosyrene ved anvendelse av standard prosedyrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem*.; **2006** *49*, 6074). Triflatet, tosylat eller mesylat derivater av de tilsvarende (1-fluor-cykloalkyl)-metanol analoger kan fremstilles fra alkoholene ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en alkohol til et triflat, tosylat eller mesylat. Bromidderivater kan fremstilles fra alkoholene ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en alkohol til et bromid. (1-fluor-cykloalkyl)-metanolanaloger er kjent i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis* **1988**, *4*, 310; *PCT Int. Appl.* WO 2006064286) eller kan fremstilles fra tilsvarende epoksid (under lignende betingelser som de beskrevet i *Chem. Ber*. **1922**, *55*, 2725) ved behandling med et passende fluorineringsreagens, for eksempel pyridinhydrofluorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Fluorine Chem*.; **1995**; *74*; 283). Tilsvarende epoksider kan fremstilles fra tilsvarende eksocykliske alkener direkte eller via the halogenhydriner ved anvendelse av standard betingelser (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4373). Tilsvarende halogenhydriner kan fremstilles under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2915. Aelatert acyklisk analog, 4-fluor-leucin etylester, kan fremstilles via litteratur prosedyrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2372).

For aminosyrederivater med formel VII hvor R_2 er alkyl eller cykloalkyl substituert med en hydroksylgruppe på metinring bindingskarbonatomet, så som 2-amino-4-hydroksy-4-metyl-pentansyre, 2-amino-3-(1-hydroksy-cyklobutyl)-propionsyre, 2-amino-3-(1-hydroksy-cyklopentyl)-propionsyre eller 2-amino-3-(1-hydroksy-cykloheksyl)-propionsyre, kan disse forbindelser fremstilles ved alkylering av (benzhydryliden-amino)-eddiksyre alkylestere med triflat, tosylat eller mesylat derivater av de tilsvarende (1-hydroksy-cykloalkyl)-metanol analoger (1-hydroksymetyl-cykloheksanol er kommersielt tilgjengelig, i 2-metyl-propan-1,2-diol se *J. Org. Chem.* **1989***, 54*, 4677; *J. Org. Chem* **1989***, 54*, 3523; i 1-hydroksymetyl-cyklopentanol se *Tetrahedron Lett.* **1984***, 25*, 4245, i 1-hydroksymetyl-cyklobutanol se *J. Am. Chem. Soc.* **1949***, 71*, 3925; *J. Org. Chem.* **1993***, 58*, 3140), tilsvarende

bromider (for 1-halogen-2-metyl-propan-2-ol se *Organometal. Chem. Syn.* **1971***, 1*, 127; i 1-halogenmetyl-cyklopentanol se *Tetrahedron* **1959***, 7*, 165; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1982***, 55*, 1498; *J. Org. Chem.* **1984***, 49*, 4497; *Tetrahedron Lett.* **1986***, 27*, 3891; *Can. J. Chem.* **1988***, 66*, 168; *Green Chem.* **2005***, 7*, 100; i 1-halogenmetyl-cyklobutanol se *Tetrahedron* **1959***, 7*, 165; *J. Org. Chem* **1971***, 36*, 2915; *J. Org. Chem.* **1973***, 38*, 1463, i 1-halogenmetyl-cykloheksanol se *J. Org. Chem* **1980***, 45*, 924; *J. Org. Chem.* **1981***, 46*, 1283; *J. Org. Chem.* **1984***, 49*, 4497) eller tilsvarende tertiæralkohol beskyttede analoger (for 1-hydroksy-2-metyl-propan-2-ol se *J. Am. Chem. Soc.* **2000***, 122*, 8837; i 1-hydroksymetyl-cyklopentanol se *PCT Inter. Appl.* WO19960117; i 1-hydroksymetyl-cykloheksanol se *J. Org. Chem.* **1998***, 63*, 2422). De resulterende benzhydrylidenderivater kan omdannes til aminosyrene ved anvendelse av standard prosedyrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem*.; **2006** *49*, 6074). Triflatet, tosylat eller mesylat derivater kan fremstilles fra alkoholene ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en alkohol til et triflat, tosylat eller mesylat. Bromidderivater kan fremstilles fra alkoholene ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en alkohol til et bromid. Alternativt kan disse forbindelser fremstilles ved kondensering av de tilsvarende aldehyder med glycin, beskyttet glycin eller beskyttet glycinfosfonat derivater fulgt av hydrogenering (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4511; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5433*; J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840). Tilsvarende alkoholbeskyttede aldehyder er kjent i litteraturen (for beskyttet 2-hydroksy-2-metyl-propionaldehyd se *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6495; for beskyttet 1-hydroksy-cyklopentanekarbaldehyd *see J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1119, for beskyttet 1-hydroksy-cykloheksanekarbaldehyd se *Synlett* **1991**, 479; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2821; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422) eller kan fremstilles fra alkoholene ved anvendelse av hvilke som helst metode egnet for å oksidere en primær alkohol til et aldehyd. Avmaskering av alkoholfunksjonaliteten kan gjennomføres ved anvendelse av hvilke som helst betingelser kjent for omdannelse av en beskyttet alkohol så som en silyl beskyttet alkohol eller en esterbeskyttet alkohol til en alkohol.

For aminosyrederivater med formel VII, hvor R_2 er en geminal dihalogenalkylgruppe så som 2-amino-4,4-difluor-smørsyre, 2-amino-4,4-diklor-smørsyre eller 2-amino-4,4-difluor-pentansyre, kan disse forbindelser eller deres hensiktsmessig beskyttede derivater, fremstilles som beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2005040142; *Synthesis* **1996**, *12*, 1419).

Forbindelsene med formel VII, hvor R_2 er aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert heteroaryl, alkyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, heteroalkyl, substituert heteroalkyl, heterocyklyl eller substituert heterocyklyl og E er hydroksyl eller en funksjonalisert hydroksyl og Z er halogen, for eksempel bromid eller hvilken som helst funksjonell gruppe som kan være fortrengt eller koblet gjennom et karbon kan produseres fra kommersielt tilgjengelige materialer. For eksempel kan det passende R_2 derivat omsettes med et malonatderivat under standard betingelser for å produsere et substituert malonat (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 263). Det resulterende substituerte malonat kan deretter behandles under hydrolysebetingelser for å danne den resulterende diacid (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 263). Diacidet kan deretter oppvarmes under betingelser som vil fremme en dekarboksylering for å danne den passende substituerte syren. (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 263). I noen tilfeller er de ønskede mono-syre tilgjengelige fra kommersielle kilder. Den resulterende substituerte syre kan deretter behandles under betingelser som kan danne et syreklorid. I noen tilfeller er de ønskede syreklorider tilgjengelig fra kommersielle kilder. Det resulterende syreklorid kan deretter behandles under standard betingelser for å danne den tilsvarende forbindelse med formel VII hvor Z er et halogen for eksempel brom og E er en klor, (under lignende betingelser som de beskrevet i *Eur. Pat. Appl.*, 864564; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5507; *J. Med.Chem.*, **1981**, *24*, 481). Syreklorideteren kan deretter behandles med et hydroksylinneholdende reagens, så som metanol, for å danne den tilsvarende forbindelse med formel VII hvor E er alkoksy, cykloalkoksy, aryloksy, heteroaryloksy eller så kan syrekloridet behandles med et amin eller funksjonalisert amin for å danne den tilsvarende forbindelse med formel VII hvor E er en substituert eller usubstituert aminoheteroaryl, heteroarylgruppe for eksempel 2H-[1,2,3]triazol-4-yl, 2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyrimidin-4-yl, furazan-3-yl, pyridazin-3-yl, tiazol-4-yl, dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, [1,2,5]tiadiazol-3-yl, oksazol-2-yl, benzooksazol-2-yl, 4,5-dihydro-oksazol-2-yl, pyrimidin-2-yl, [1,2,4]oksadiazol-5-yl, isoksazol-3-yl, [1,2,4]triazin-3-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, isokinolin-3-yl, kinolin-2-yl, 1H-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl. Denne sekvensen kan også utføres i ett kar, under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med.Chem.*, **1981**, *24*, 481.

Forbindelser med formel IX kan være usubstituerte eller substituerte heteroaryl eller heterocyklylgrupper som er kommersielt tilgjengelige eller kjent i litteraturen. Mer foretrukne heteroarylgrupper omfatter 2*H*-[1,2,3]triazol-4-yl, 2*H*-[1,2,4]triazol-3-

yl, pyrimidin-4-yl, furazan-3-yl, pyridazin-3-yl, tiazol-4-yl, dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 1*H*-imidazol-2-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, [1,2,5]tiadiazol-3-yl, oksazol-2-yl, benzooksazol-2-yl, 4,5-dihydro-oksazol-2-yl, pyrimidin-2-yl, [1,2,4]oksadiazol-5-yl, isoksazol-3-yl, [1,2,4]triazin-3-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, isokinolin-3-yl og kinolin-2-yl. Mest foretrukne heteroarylgrupper omfatter 1*H*-pyrazol-3-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl, tiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl og [1,2,4]tiadiazol-5-yl.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 1*H*-pyrazol-3-ylgruppe, for eksempel: 1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl eller 5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 1*H*-pyrazol-3-ylgruppe, for eksempel: 1-*t*-butoksykarbonyl-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl, kan disse forbindelsene fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.*, 2005121110.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 1*H*-pyrazol-3-ylgruppe, for eksempel: 1-(2-*t*-butoksykarbonylamino-etyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-isopropoksy-etyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-hydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-metyl-2-trietylsilanyloksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(1-hydroksy-cyklopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-metoksykarbonyl-cykloheksylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-karboksy-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-1-(4-metoksykarbonyl-fenyl)-butyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-*t*-butoksykarbonylamino-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-metoksykarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-*t*-butoksykarbonylamino-but-2-ynyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-hydroksy-but-2-ynyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-metyl-but-2-enyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-hydroksy-3-metyl-butyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-metoksykarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-metyl-butyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-isobutyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-oktyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-heksyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-hydroksy-3-metyl-butyryl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-etansulfonyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-metoksy-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-cyano-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3-hydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-metansulfonylmetyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-metansulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-karbamoylmetyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-*t*-butoksykarbonyl-etyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-*t*-butoksykarbonylmetyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-propyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-klor-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(2-metoksy-etyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-cyklopropylmetyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(3,4-diklor-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-fenetyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-*t*-butoksykarbonyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-isopropyl-1*H*-

pyrazol-3-yl, 1-(4-metyl-benzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(4-hydroksy-butyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-butyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-etyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-benzyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl eller 1*H*-pyrazol-3-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles som beskrevet i *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 1*H*-pyrazol-3-ylgruppe, for eksempel: 1-(dimetyl-fosfinoylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(dietoksy-fosforylmetyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl eller 1-(dietoksy-fosforylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 1-(etoksy-metyl-fosfinoylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2008005964.

Hvis det er ønskelig for å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R3 er 1-difluormetyl-1H-pyrazol-3-yl kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2005090332.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyrazin-2-ylgruppe, for eksempel 5-cyano-pyrazin-2-yl, 5-metylsulfanyl-pyrazin-2-yl, 5-klor-pyrazin-2-yl, pyrazin-2-yl, 5-metoksy-pyrazin-2-yl, 5-metyl-pyrazin-2-yl eller 5-brom-pyrazin-2-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyrazin-2-ylgruppe, for eksempel 5-(dietoksy-fosforylmetyl)-pyrazin-2-yl, 5-(diisopropoksy-fosforylmetyl)-pyrazin-2-yl eller 5-(etoksy-metyl-fosfinoylmetyl)-pyrazin-2-yl kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2008005964.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyrazin-2-ylgruppe, for eksempel 5-metoksykarbonyl-pyrazin-2-yl, 5-dimetylamino-pyrazin-2-yl, 5-tiofen-2-yl-pyrazin-2-yl, 5-(3-metoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl, 5-(2-hydroksy-fenyl)-pyrazin-2-yl, 5-(2-metoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl, 5-vinyl-pyrazin-2-yl, 5-metansulfonylamino-pyrazin-2-yl, 5-dimetoksymetyl-pyrazin-2-yl, 5-{1-[(E)-*t*-butoksyimino]-etyl}-pyrazin-2-yl, 5-*t*-butoksykarbonyl-pyrazin-2-yl, 5-metylsulfanylmetyl-pyrazin-2-yl, 5-cyanometyl-pyrazin-2-yl, 5-(1,1-dimetoksy-etyl)-pyrazin-2-yl, 5-(bis-etoksykarbonyl-metyl)-pyrazin-2-yl, 5-[1,3]dioksolan-2-yl-pyrazin-2-yl, 5-[1,3]dioksolan-2-ylmetyl-pyrazin-2-yl, 5-(2-metoksy-etoksy)-pyrazin-2-yl, 5-allyloksy-pyrazin-2-yl, 5-(2,2-dimetoksy-etyl)-pyrazin-2-yl, 5-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl, 5-(2-benzyloksy-1-benzyloksymetyl-etoksykarbonyl)-pyrazin-2-yl, 5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etoksy]-pyrazin-2-yl, 5-(2-metyl-propenyl)-pyrazin-2-yl, 5-(4-metyl-2,5-diokso-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-

2-yl, 5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyrazin-2-yl, 5-(2-metoksy-etylamino)-pyrazin-2-yl, 5-(2-trietylsilanyloksy-etylamino)-pyrazin-2-yl, 5-(1*H*-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl, 5-(5,6-dihydro-4*H*-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl, 5-tiofen-3-yl-pyrazin-2-yl, 5-furan-3-yl-pyrazin-2-yl, 5-(5-cyano-tiofen-2-yl)-pyrazin-2-yl, 5-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl, 5-allyl-pyrazin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2004052869.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyrazin-2-ylgruppe, for eksempel 5-cyklopropyl-pyrazin-2-yl, 5-*t*-butoksykarbonylamino-pyrazin-2-yl, 5-(*t*-butoksykarbonyl-metyl-amino)-pyrazin-2-yl, 5-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-pyrazin-2-yl, 5-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etoksy]-pyrazin-2-yl, 5-isopropoksy-pyrazin-2-yl eller 5-(4-acetyl-3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyrazin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2007007886.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(4-isopropyl-fenyl)-tiazol-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-yl, 4,5-dimetyl-tiazol-2-yl, 4,5-dimetyl-tiazol-2-yl, 4-acetyl-tiazol-2-yl, 4-karbamoyl-tiazol-2-yl, 4-karboksymetyl-tiazol-2-yl, 4-klormetyl-tiazol-2-yl, 4-cyano-tiazol-2-yl, 4-etoksykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-yl, 4-etoksykarbonylmetyl-5-etyl-tiazol-2-yl, 4-etoksykarbonylmetyl-5-metyl-tiazol-2-yl, 4-etoksykarbonylmetyl-tiazol-2-yl, 4-etoksykarbonyl-tiazol-2-yl, 4-etoksyoksalyl-tiazol-2-yl, 4-formyl-tiazol-2-yl, 4-hydroksymetyl-tiazol-2-yl, 4-isopropyl-tiazol-2-yl, 4-metoksykarbonylmetyl-tiazol-2-yl, 4-metoksykarbonyl-tiazol-2-yl, 4-metyl-tiazol-2-yl, 4-*t*-butyl-tiazol-2-yl, 4-trifluormetyl-tiazol-2-yl, 5-(2-hydroksy-etylkarbamoyl)-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-acetyl-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-brom-tiazol-2-yl, 5-brom-tiazol-2-yl, 5-brom-tiazol-2-yl, 5-klor-tiazol-2-yl, 5-klor-tiazol-2-yl, 5-klor-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-etoksykarbonyl-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-etoksykarbonylmetylsulfanyl-tiazol-2-yl, 5-etoksykarbonyl-tiazol-2-yl, 5-fluor-tiazol-2-yl, 5-fluor-tiazol-2-yl, 5-formyl-tiazol-2-yl, 5-hydroksymetyl-tiazol-2-yl, 5-isopropyl-4-metoksykarbonyl-tiazol-2-yl, 5-metansulfonyl-tiazol-2-yl, 5-metoksykarbonylmetyl-tiazol-2-yl, 5-metoksykarbonyl-tiazol-2-yl, 5-metoksy-tiazol-2-yl, 5-metoksy-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl, 5-metyl-tiazol-2-yl, 5-nitro-tiazol-2-yl, 5-tiocyanato-tiazol-2-yl, 6,7-dihydro-4*H*-pyrano[4,3-d]tiazol-2-yl, 6-brom-tiazolo[4,5-b]pyrazin-2-yl, 6-karboksymetyl-benzotiazol-2-yl, 6-fluor-benzotiazol-2-yl, 6-metansulfonyl-benzotiazol-2-yl, 6-nitro-benzotiazol-2-yl, benzotiazol-2-yl, tiazol-2-yl, tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 4-klormetyl-tiazol-2-yl eller 4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(3-cyano-fenoksy)-tiazol-2-yl, 5-(3-metoksykarbonyl-fenoksy)-tiazol-2-yl, 5-(4-metoksykarbonyl-fenoksy)-tiazol-2-yl, 5-(5-metoksykarbonyl-pyridin-3-yloksy)-tiazol-2-yl, 5-(6-fluor-pyridin-3-yloksy)-tiazol-2-yl eller 5-(3,4-bis-metoksykarbonyl-fenoksy)-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2008005914.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(dietoksy-fosforylmetyl)-5-isopropyl-tiazol-2-yl, 4-(diisopropoksy-fosforylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(dimetyl-fosfinoyloksymetyl)-tiazol-2-yl, 4-(etoksy-metyl-fosfinoylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(etoksy-metyl-fosfinoyloksymetyl)-tiazol-2-yl, 4-[2-(dietoksy-fosforyl)-1-hydroksy-etyl]-tiazol-2-yl, 4-[2-(dietoksy-fosforyl)-etyl]-tiazol-2-yl, 5-(dietoksy-fosforyl)-tiazol-2-yl, 5-(dietoksy-fosforylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(2-oksido-[1,3,2]dioksafosfinan-2-ylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-((S)-etoksy-metyl-fosfinoylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(dietoksy-fosforylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(dietoksy-fosforyl)-tiazol-2-yl eller 4-brom-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2008005964.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(2-etoksykarbonyl-etylsulfanylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-karboksymetylsulfanylmetyl-tiazol-2-yl eller 5-(2-etoksykarbonyl-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007125103.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-metoksy-6-metoksykarbonyl-benzotiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007122482.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-tiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007089512.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-brom-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007041365.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(1,2-bis-benzoyloksy-etyl)-tiazol-2-yl, 4-(1,3-diacetoksy-propyl)-tiazol-2-yl, 4-(2,2,4-trimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-tiazol-2-yl,

4-(2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-tiazol-2-yl, 4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-tiazol-2-yl, 4-(2-acetoksy-1-acetoksymetyl-1-metyl-etyl)-tiazol-2-yl, 4-(2-acetoksy-1-acetoksymetyl-etyl)-tiazol-2-yl, 4-(3-acetoksy-2-acetoksymetyl-propyl)-tiazol-2-yl, 4-(4-etyl-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-tiazol-2-yl, 4-(etoksykarbonyl-hydroksy-metyl)-5-etyl-tiazol-2-yl, 5-brom-4-etoksyoksalyl-tiazol-2-yl, 5-klor-4-etoksyoksalyl-tiazol-2-yl, 4-(1,1-bis-etoksykarbonyl-etyl)-tiazol-2-yl, 5-(etoksykarbonyl-hydroksy-metyl)-tiazol-2-yl eller 4-((S)-1,2-bis-benzoyloksy-etyl)-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007026761.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(1-etoksykarbonyl-1-metyl-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(1-etoksykarbonyl-cyklopropylsulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(1-metoksykarbonyl-cyklobutylsulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(2,6-dimetyl-piperidin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-etoksykarbonyl-etylsulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-metoksykarbonyl-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-metoksykarbonyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, 5-(etoksykarbonylmetyl-sulfamoyl)-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-(etoksykarbonylmetyl-sulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(metoksykarbonylmetyl-metyl-sulfamoyl)-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-(metoksykarbonylmetyl-sulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(piperidin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, 5-imidazol-1-yl-tiazol-2-yl, 5-isopropylsulfamoyl-tiazol-2-yl, 5-*t*-butylsulfamoyl-tiazol-2-yl eller 5-((S)-2-metoksykarbonyl-pyrrolidin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007006760.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(2-karboksy-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007006814.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-metyl-5-(4-metyl-piperazin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, 5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-tiazol-2-yl, 5-klor-4-etoksykarbonylmetyl-tiazol-2-yl eller 5-klor-4-etoksykarbonylmetyl-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2006058923.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-fluor-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl eller tiazolo[4,5-b]pyrazin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2005090332.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-etoksykarbonylmetyl-5-imidazol-1-yl-tiazol-2-yl, 4-metyl-5-(1-metyl-piperidin-4-ylsulfamoyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-etoksykarbonyl-etylsulfanyl)-4-metyl-tiazol-2-yl, 5-(4-metyl-piperazin-1-sulfonyl)-tiazol-2-yl, 5-(etoksykarbonylmetyl-metyl-amino)-tiazol-2-yl eller 4-karboksymetylsulfanyl-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2005066145.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-metoksymetyl-tiazol-2-yl, 5-(1-amino-1-metyl-etyl)-tiazol-2-yl, 5-trifluormetyl-tiazol-2-yl, 4-acetoksymetyl-tiazol-2-yl eller tiazolo[4,5-b]pyridin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004081001.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiazol-2-yl, 4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-tiazol-2-yl, 4-[1-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-tiazol-2-yl, 4-[(R)-1-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-tiazol-2-yl, tieno[3,2-d]tiazol-2-yl eller 4-[1-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004076420.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-fluor-tiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004072031.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-(2-metoksykarbonyl-etylsulfanylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-tiazol-2-yl, 4-azidometyl-tiazol-2-yl eller 4-metylkarbamoylmetyl-tiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004002481.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-etoksyoksalyl-tiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *U.S. Patent* US 6610846.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 4-hydroksymetyl-tiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2001085706.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en

substituert tiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-formyl-tiazol-2-yl, 5-metoksymetyl-tiazol-2-yl, 5-(2-dimetylamino-etoksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-etoksykarbonylmetoksy-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-*t*-butoksykarbonylmetoksy-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-hydroksy-etoksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-karbamoylmetoksy-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-metylkarbamoylmetoksy-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-*t*-butoksykarbonylamino-etoksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-amino-etoksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-[2-(*t*-butoksykarbonyl-metyl-amino)-etoksy]-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-dimetylsulfamoyl-tiazol-2-yl, 4-(2-dimetylkarbamoyl-etyl)-tiazol-2-yl, 5-(3-dimetylamino-propyl)-tiazol-2-yl, 5-(3-dimetylamino-propyl)-tiazol-2-yl, 5-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etoksy]-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-dimetylamino-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(4-metyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-hydroksy-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(3-hydroksy-propylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 5-(2-*t*-butoksykarbonylamino-etylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 6-metoksy-tiazolo[4,5-b]pyrazin-2-yl, tiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl, 5-metoksy-tiazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl, 5-dimetylamino-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-hydroksymetyl-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-amino]-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 6-{[2-(*t*-butoksykarbonyl-metyl-amino)-etyl]-metyl-amino}-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-dimetylamino-etylamino)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-{[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-metyl-amino}-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etylamino]-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-metylamino-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(1-*t*-butoksykarbonyl-piperidin-4-yloksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-((S)-1-*t*-butoksykarbonyl-pyrrolidin-3-yloksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(1-*t*-butoksykarbonyl-pyrrolidin-3-yloksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(1-*t*-butoksykarbonyl-azetidin-3-yloksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-(2-*t*-butoksykarbonylamino-2-metyl-propoksy)-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 5-[3-(*t*-butoksykarbonyl-metyl-amino)-propoksy]-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-tiazol-2-yl, 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-ylmetyl)-tiazol-2-yl, 5-(4-acetyl-3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-tiazol-2-yl, 5-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-tiazol-2-yl, 5-(1-*t*-butoksykarbonyl-piperidin-4-ylsulfanyl)-tiazol-2-yl, 6-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etoksy]-benzotiazol-2-yl, 6-[2-(*t*-butoksykarbonyl-metyl-amino)-etoksy]-benzotiazol-2-yl, 6-(2-dimetylamino-etoksy)-benzotiazol-2-yl, 5-amino-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl eller 5-okso-4,5-dihydro-tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007007886.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-hydroksymetyl-pyridin-2-yl, 5-trifluormetyl-pyridin-2-yl, 5-sulfamoyl-pyridin-2-yl, 5-brom-6-metyl-pyridin-2-yl, 5-

karboksymetyl-pyridin-2-yl, 5-metoksykarbonyl-pyridin-2-yl, 5-fenyl-pyridin-2-yl, 4-etyl-pyridin-2-yl, isokinolin-3-yl, 5-fluor-pyridin-2-yl, 5-acetyl-pyridin-2-yl, 6-brom-pyridin-2-yl, 4-etoksykarbonyl-pyridin-2-yl, 4-metoksy-pyridin-2-yl, 5-nitro-pyridin-2-yl, 5-cyano-pyridin-2-yl, 5-karboksy-pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, 5-metyl-pyridin-2-yl, 5-klor-pyridin-2-yl, 5-brom-pyridin-2 -yl, 4-metyl-pyridin-2-yl, kinolin-2-yl, pyridin-2-yl eller 5-karbamoyl-pyridin-2-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-yl, for eksempel 4-brom-pyridin-2-yl eller 5-(dietoksy-fosforylmetyl)-pyridin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2008005964.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007122482.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-benzyloksy-pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007117381.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 4-(2,6-difluor-fenoksy)-pyridin-2-yl, 4-(kinolin-5-yloksy)-pyridin-2-yl, 5-brom-4-(2,6-difluor-fenoksy)-pyridin-2-yl, 5-brom-4-(5-etoksykarbonyl-2,4-dimetyl-pyridin-3-yloksy)-pyridin-2-yl, 5-brom-4-etoksykarbonylmetyl-pyridin-2-yl, 4-etoksykarbonylmetyl-pyridin-2-yl, 4-benzyloksy-5-brom-pyridin-2-yl, 5-brom-4-(4-metoksy-benzylsulfanyl)-pyridin-2-yl, 4-(4-metoksy-benzylsulfanyl)-pyridin-2-yl, 4-(2-klor-5-etoksykarbonyl-fenoksy)-pyridin-2-yl eller 4-benzyloksy-pyridin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007089512.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-[5-(2-metoksy-fenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007061923.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-benzyloksykarbonyl-pyridin-2-yl, 5-metoksymetoksymetyl-pyridin-2-yl, 3-trimetylsilyloksykarbonyl-pyridin-2-yl, 5-((E)-2-

etoksykarbonyl-vinyl)-pyridin-2-yl eller 5-metansulfonyl-pyridin-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *U.S. Pat. Appl.* US 2007099930.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-(4-acetyl-3-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-2-yl, 5-metoksykarbonylmetylsulfanyl-pyridin-2-yl eller 2-amino-tiazolo[5,4-b]pyridin-5-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl* WO 2007007886.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-((E)-2-etoksykarbonyl-vinyl)-pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2005066145.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl, 5-metansulfonylamino-pyridin-2-yl eller 5-dimetylamino-pyridin-2-yl, disse forbindelser kan fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004052869.

Hvis det er ønskelig for å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridin-2-ylgruppe, for eksempel 5-[*t*-butoksykarbonyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2003015774.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,3,4]tiadiazol-2-yl, gruppe, for eksempel 5-hydroksymetyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *Pharmazie* **2003**, *58*, 367.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]tiadiazol-5-yl, gruppe, for eksempel 3-(2-hydroksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 08151386.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,3,4]tiadiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(tiazol-2-ylkarbamoylmetylsulfanyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-(1-*t*-butoksykarbonyl-1-metyl-etylsulfanyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-etoksykarbonylmetyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-etoksykarbonyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-cyklopropyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-etoksykarbonylmetylsulfanyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-etylsulfanyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-trifluormetyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-metylsulfanyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-furan-2-

yl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-tiokso-4,5-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl eller 5-metyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,3,4]tiadiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-fenylsulfamoyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-isopropylsulfamoyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-(2-metoksy-etylsulfamoyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-(piperidin-1-sulfonyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, 5-(etoksykarbonylmetyl-metyl-sulfamoyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl eller 5-(etoksykarbonylmetyl-sulfamoyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO2007006760.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,3,4]tiadiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(3-etoksykarbonyl-propylsulfanyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2005080360.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,3,4]tiadiazol-2-ylgruppe, for eksempel 5-(2-etoksykarbonyl-etylsulfanyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl eller 5-(2-metoksykarbonyl-etyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007006814.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]tiadiazol-5-ylgruppe, for eksempel 3-metoksy-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, 3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, [1,2,4]tiadiazol-5-yl eller 3-metylsulfanyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]tiadiazol-5-ylgruppe, for eksempel 3-hydroksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl eller 3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, kan disse forbindelser fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004081001.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]tiadiazol-5-ylgruppe, for eksempel 3-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksymetyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004076420.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]tiadiazol-5-ylgruppe, for eksempel: 3-(*t*-butyl-dimetyl-

silanyloksymetyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004076420.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 2H-[1,2,3]triazol-4-ylgruppe, for eksempel 2-metyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2007122482.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylgruppe, for eksempel: 2-fluor-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 3,5-dimetoksy-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 2,4-dinitro-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 2-metoksy-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 4-klor-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 3,4,5-trimetoksy-fenyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, 5-isopropyl-2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl eller 2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert eller usubstituert pyrimidin-4-ylgruppe, for eksempel pyrimidin-4-yl eller 2-metyl-pyrimidin-4-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert pyridazin-3-ylgruppe, for eksempel 6-metyl-pyridazin-3-yl, pyridazin-3-yl eller 6-klor-pyridazin-3-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en tiazol-4-ylgruppe, for eksempel tiazol-4-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004081001.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ylgruppe, for eksempel 5-tiokso-2,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en 1*H*-imidazol-2-ylgruppe, for eksempel 1*H*-imidazol-2-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en 1*H*-benzoimidazol-2-ylgruppe, for eksempel 1*H*-benzoimidazol-2-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en [1,2,5]tiadiazol-3-ylgruppe, for eksempel [1,2,5]tiadiazol-3-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig for å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en oksazol-2-ylgruppe, for eksempel oksazol-2-yl, denne forbindelsen er kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en benzooksazol-2-ylgruppe, for eksempel benzooksazol-2-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert 4,5-dihydro-oksazol-2-ylgruppe, for eksempel: 4-trifluormetyl-fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert eller usubstituert pyrimidin-2-ylgruppe, for eksempel pyrimidin-2-yl eller 4-metyl-pyrimidin-2-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

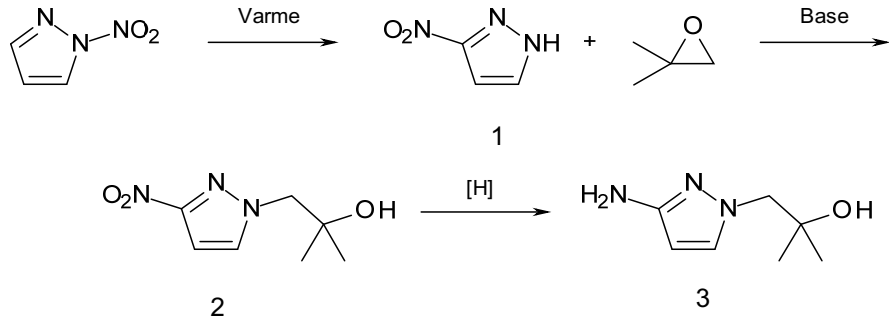
Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en substituert [1,2,4]oksadiazol-5-ylgruppe, for eksempel 3-metyl-[1,2,4]oksadiazol-5-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en isoksazol-3-ylgruppe, for eksempel isoksazol-3-yl eller 5-metyl-isoksazol-3-yl, er disse forbindelser kommersielt tilgjengelig.

Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en [1,2,4]triazin-3-ylgruppe, for eksempel [1,2,4]triazin-3-yl, er denne forbindelsen kommersielt tilgjengelig.

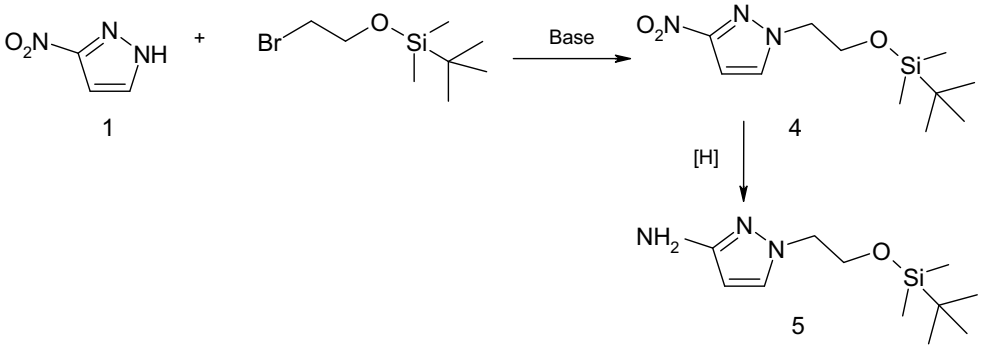
Hvis det er ønskelig å produsere forbindelsen med formel IX, hvor R_3 er en [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylgruppe, for eksempel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, kan denne forbindelsen fremstilles som beskrevet i *PCT Int. Appl.* WO 2004081001.

Skjema 1



Forbindelse 3 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 1. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 1 kan deretter behandles med et epoksid, så som 2,2-dimetyl-oxiran, under basiske betingelser for å produsere forbindelse 2 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Nitrogruppen i forbindelse 2 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 3 som vist i Skjema 1 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN* **1977**, 672; *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032).

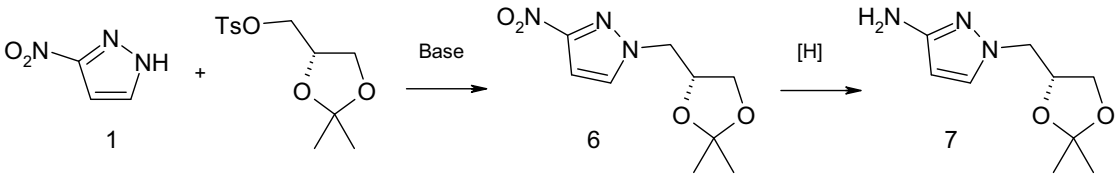
Skjema 2



Forbindelse 5 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 2. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081-4; *J.*

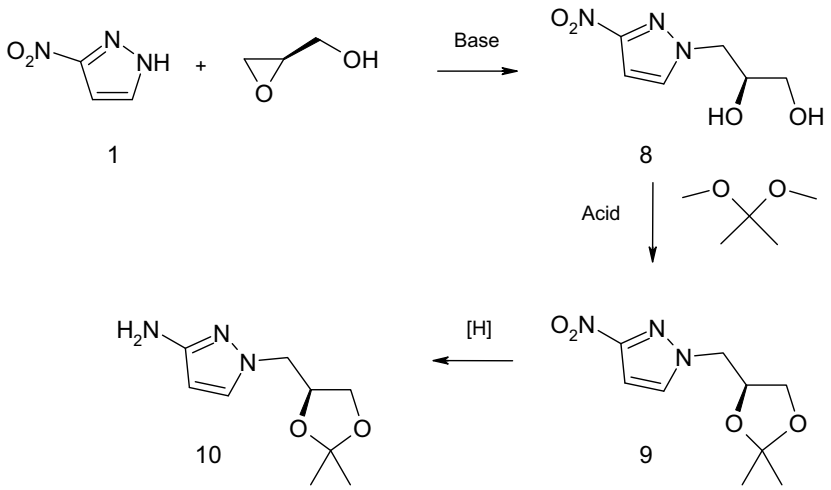
Org. Chem., **1973**, *38*, 1777-82). Forbindelse 1 kan deretter behandles med et kommersielt tilgjengelig reagens, for eksempel (2-brom-etoksy)-*t*-butyl-dimetyl-silan, under basiske betingelser for å produsere forbindelse 4 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Et kommersielt tilgjengelig alkylhalogenid inneholdende en ubeskyttet hydroksylgruppe kan også omdannes til et passende reagens for denne alkyleringen (for representative eksempler se Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis;* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**, p. 77-81). Nitrogruppen i forbindelse 4 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 5 som vist i Skjema 2 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672; *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032).

Skjema 3



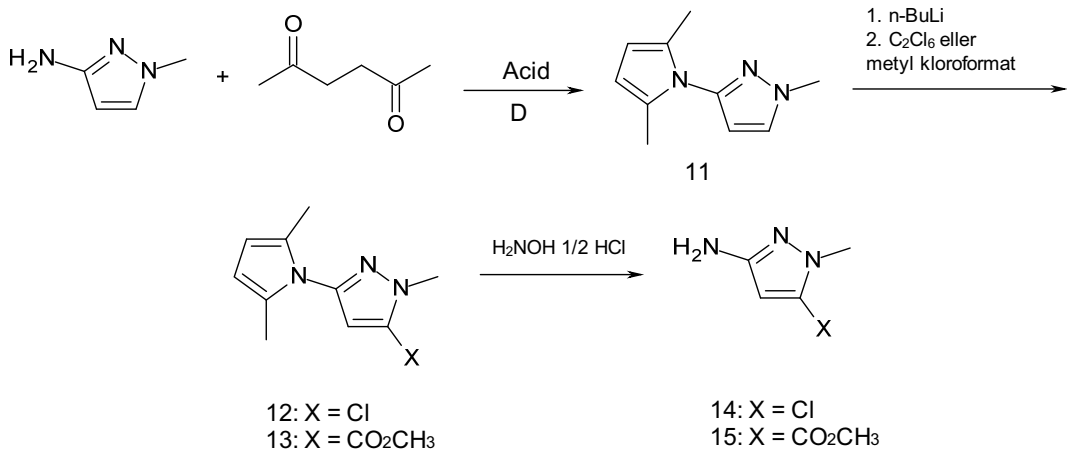
Forbindelse 7 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 3. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 1 kan deretter behandles med et kommersielt tilgjengelig reagens, for eksempel *p*-toluensulfonsyre ((4R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metylester, under basiske betingelser for å produsere forbindelse 6 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Nitrogruppen i forbindelse 6 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 7 som vist i Skjema 3 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672). Den motsatte enantiomer kan fremstilles på samme måte ved anvendelse av utgangsmaterialer med motsatt chiralitet.

Skjema 4



Forbindelse 10 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 4. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 1 kan deretter behandles med et kommersielt tilgjengelig reagens, for eksempel (R)-1-oxiranyl-metanol, under basiske betingelser for å produsere forbindelse 8 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Forbindelse 8 kan deretter behandles med 2,2-dimetoksypropan under sure betingelser for å produsere forbindelsen 9 (for representative eksempler se Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**, p. 123-127; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2637). Nitrogruppen i forbindelse 9 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 10 som vist i Skjema 4 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672; *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032). Den motsatte enantiomer kan fremstilles på samme måte ved anvendelse av utgangsmaterialer med motsatt chiralitet.

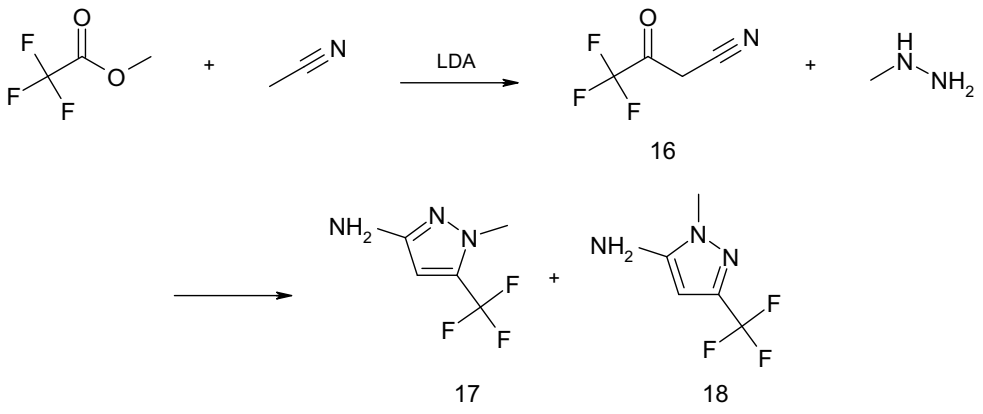
Skjema 5



Forbindelsene 14 og 15 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 5. Kommersielt tilgjengelig 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin kan behandles med acetonylaceton, hvilket gir forbindelse 11 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis*, **1998**, 1599; *PCT Int. Appl.* WO 2005044264). Pyrazolen av forbindelse 11 kan deretter omdannes til enten forbindelse 12 eller forbindelse 13 ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl* WO 2003087098; *Eur. Pat. Appl* EP 0138622)

Dimetylpyrrolbeskyttelsesgruppen kan deretter fjernes for å avdekke de tilsvarende frie aminer for å produsere forbindelse 14 og 15 som vist i Skjema 5 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synthesis*, **1998**, 1599; *PCT Int. Appl.* WO 2005044264 *Eur. Pat. Appl.* EP 0138622).

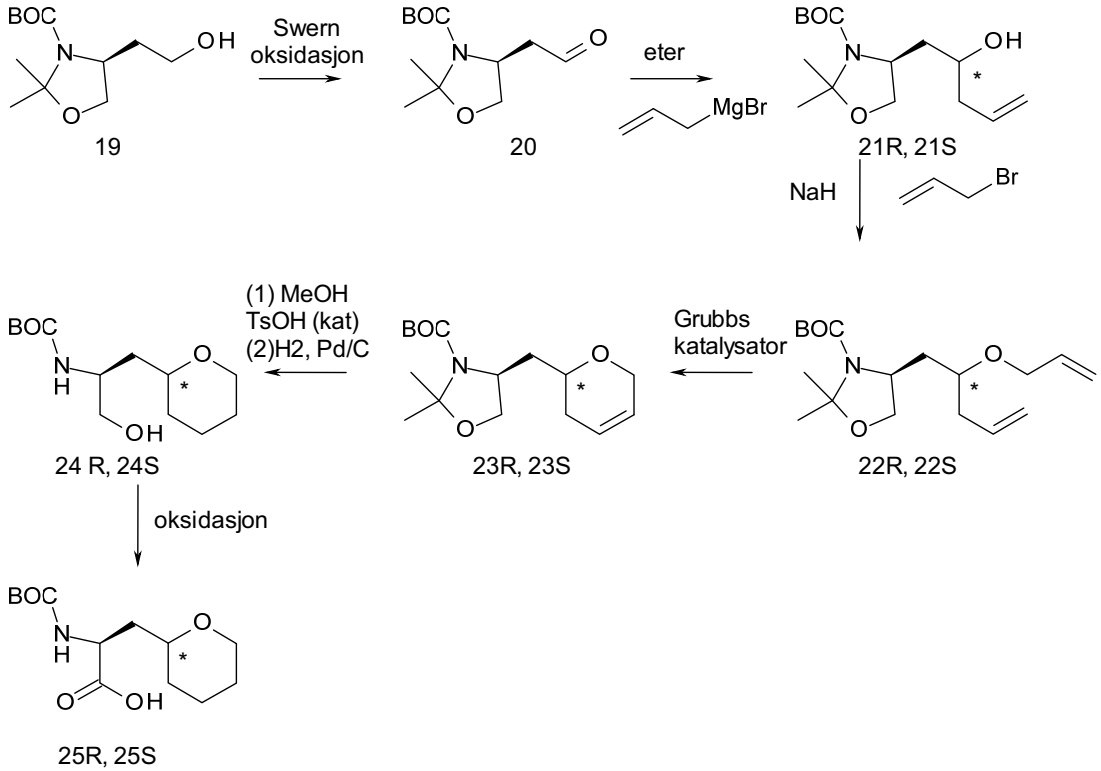
Skjema 6



Forbindelsene 17 og 18 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 6. Kommersielt tilgjengelig metyl trifluoracetat kan behandles med acetonitril i

nærvær av base, hvilket gir forbindelse 16 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Eur. Pat. App.* EP 0220025). Forbindelse 16 kan deretter behandles med metylhydrazin ved forhøyede temperaturer, hvilket gir en blanding av forbindelsene 17 og 18 som vist i Skjema 6 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Eur. Pat. Appl.* EP 0542388).

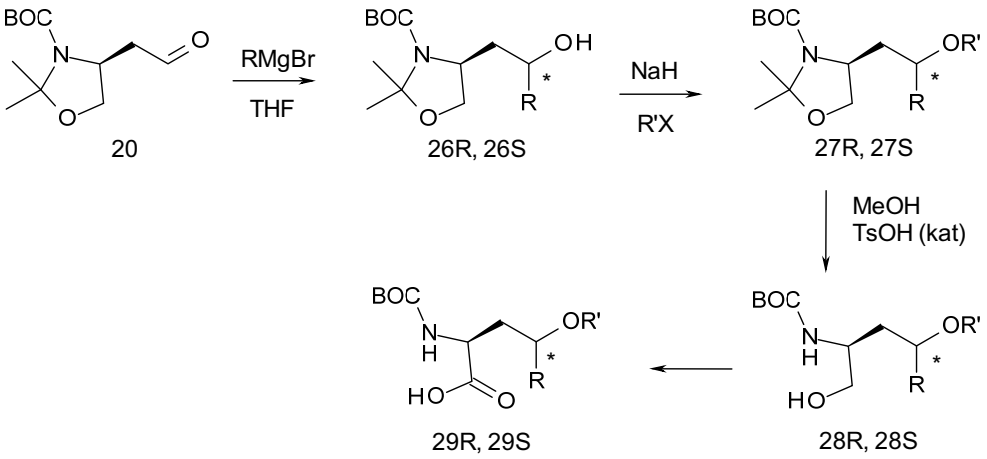
Skjema 7



Forbindelsene 25R og 25S kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 7. Forbindelse 19 kan fremstilles og oksideres under Swern betingelser, hvilket gir det tilsvarende aldehyd 20 som beskrevet i *PCT Int. Appl.* 2006094770; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206. Aldehyd 20 kan behandles med allylmagnesiumbromid, hvilket gir en blanding av diasteromerie alkoholer 21R og 21S (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synlett*, **2005**, *13*, 2083) som kan separeres kromatografisk. Enten diastereomer 21R eller 21S kan behandles med base, så som natriumhydrid og deretter allyleres med allylbromid, hvilket gir de tilsvarende etere 22R eller 22S. Begge etere kan sykliseres under Grubbs ringsluttende metasebetingelser, hvilket gir dihydropyranene 23R eller 23S (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tetrahedron Lett.*, **2007,** *48*, 1417). Disse forbindelser kan behandles med metanol under sure betingelser og videre hydrogeneres, hvilket

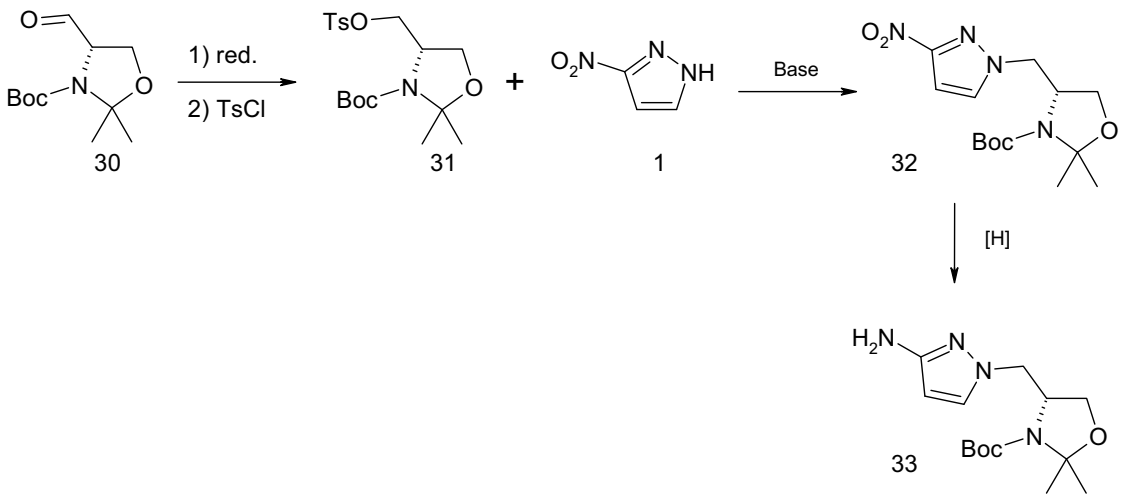
gir de tilsvarende beskyttet aminoalkoholene 24R eller 24S. Oksidasjon av alkoholen til en syre yields de tilsvarende beskyttet aminosyrer 25R eller 25S.

Skjema 8



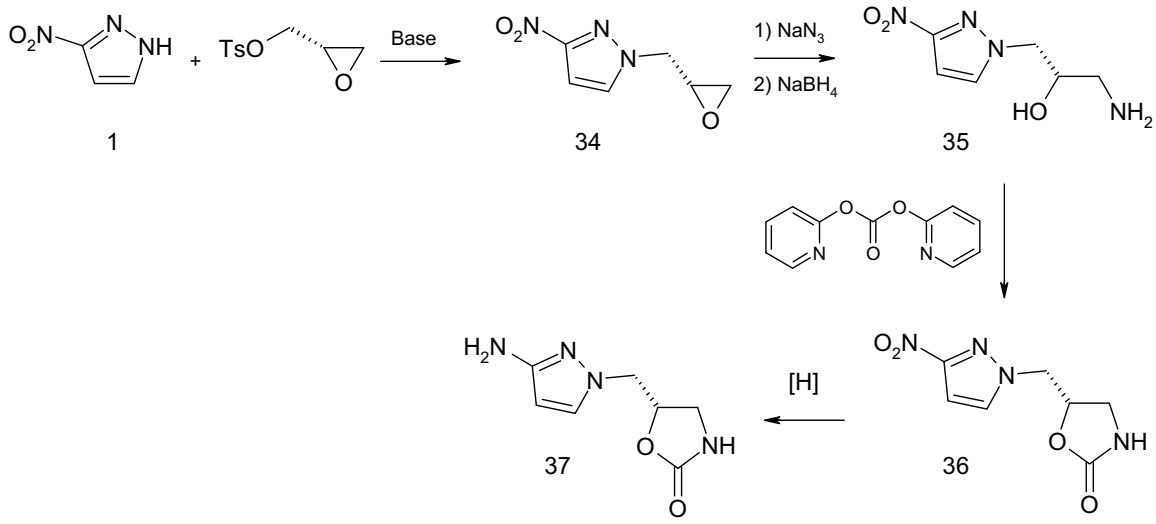
Forbindelsene 29R og 29S kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 8. Aldehyd 20 kan behandles med alkylmagnesiumbromider (under lignende betingelser som de beskrevet i *Synlett*, **2005**, *13*, 2083), hvilket gir en blanding av diasteromere alkoholer 26R og 26S som kan separereres kromatografisk. Begge diastereomerene 26R eller 26S kan behandles med base, så som natriumhydrid og deretter allyleres med alkylhalogenider, hvilket gir de tilsvarende etere 27R eller 27S. Disse forbindelser kan behandles med metanol under sure betingelser, hvilket gir de tilsvarende beskyttede aminoalkoholene 28R eller 28S. Oksidasjon av alkoholen til en syre gir de tilsvarende beskyttede aminosyrene 29R eller 29S.

Skjema 9



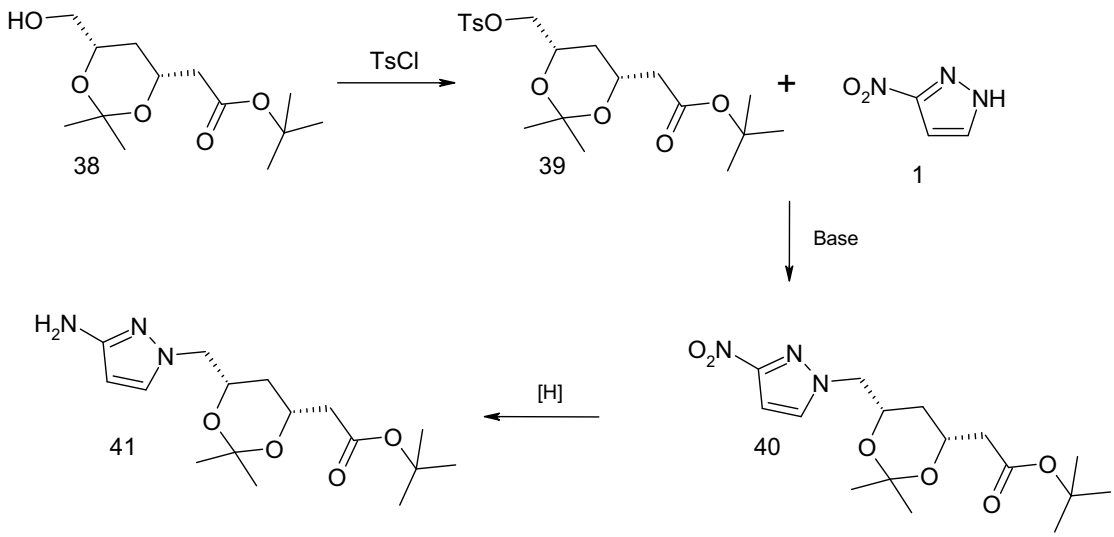
Forbindelse 33 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 9. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 31 kan fremstilles ved behandling av kommersielt tilgjengelig forbindelse 30 ved en to trinns prosedyre som først involverer reduksjon av aldehydet til en alkohol fulgt av behandling med tosylklorid. Forbindelse 1 kan deretter behandles med forbindelse 30 under basiske betingelser for å produsere forbindelse 32 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Nitrogruppen i forbindelse 32 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 33 som vist i Skjema 9 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672). Den motsatte enantiomer kan fremstilles på samme måte ved anvendelse av utgangsmaterialer av motsatt chiralitet.

Skjema 10



Forbindelse 37 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 10. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 1 kan deretter behandles med et kommersielt tilgjengelig reagens, for eksempel (S)-glycidol tosylat, under basiske betingelser for å produsere forbindelse 34 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Forbindelse 34 kan deretter behandles med natriumazid, fulgt av natrium-borhydridreduksjon for å produsere forbindelsen 35. Forbindelse 35 kan deretter behandles med di-2-pyridylkarbonat, hvilket gir forbindelse 36. Nitrogruppen i forbindelse 36 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 37 som vist i Skjema 10 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672; *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032). Den motsatte enantiomer kan fremstilles på samme måte ved anvendelse av utgangsmaterialer av motsatt chiralitet.

Skjema 11

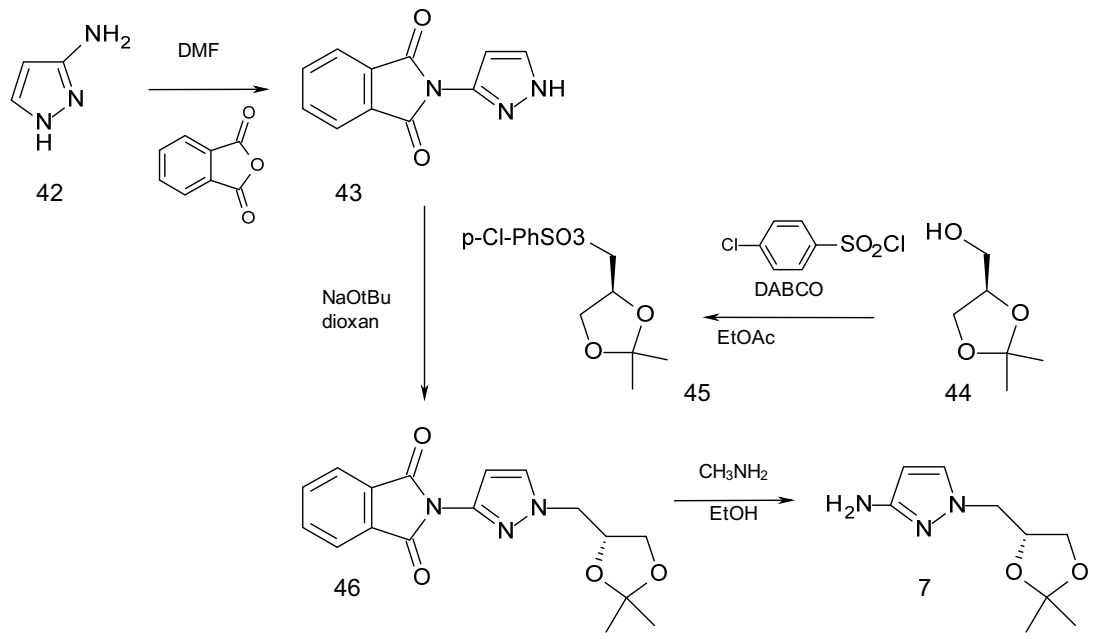


Forbindelse 41 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 11. Nitropyrazolen av forbindelse 1 kan fremstilles ved metoder beskrevet i litteraturen (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1777). Forbindelse 39 kan fremstilles ved behandling av kommersielt tilgjengelig forbindelse 38 ved behandling med tosylklorid. Forbindelse 1 kan deretter behandles med forbindelse 39 under basiske betingelser for å produsere forbindelse 40 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Nitrogruppen i forbindelse 40 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard reduksjonsbetingelser for å produsere forbindelse 41 som vist i Skjema 11 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. IN*, **1977**, 672).

Forbindelse 7 kan også syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 12. Aminopyrazolen, forbindelse 42 er kommersielt tilgjengelig og kan behandles med ftalsyreanhydrid, hvilket gir forbindelse 43 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1584). Forbindelse 44 kan behandles med 4-klorbenzensulfonylklorid under basiske betingelser for å produsere forbindelse 45 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Eur.J. Org. Chem.* **2006**, *24*, 5543). Forbindelse 43 kan deretter behandles med forbindelse 45 under basiske betingelser, hvilket gir forbindelse 46 (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5162). Ftalimidgruppen i forbindelse 46 kan deretter omdannes til en aminogruppe under standard avbeskyttelsesbetingelser for å produsere forbindelse 7 som vist i Skjema 12 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8266).

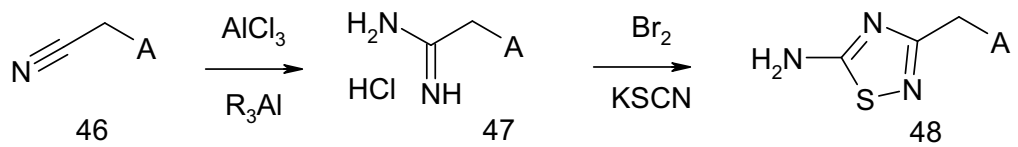
Den motsatte enantiomer kan fremstilles på samme måte ved anvendelse av utgangsmaterialer av motsatt chiralitet.

Skjema 12



Forbindelser med formel 48 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 13. Nitriler med formel 46, så som metoksyacetonitril, 3-metoksy-propionitril og 4,4,4-trifluor-butyronitril er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved anvendelse av standard metoder fra alkylhalogenider, alkylmesylater, alkyltosylater eller aldehyder og kan omdannes til forbindelser med formel 47 ved behandling med Lewis-syrer (under lignende betingelser som de beskrevet i *PCT Int. Appl.*, 2005090291). Forbindelser med formel 47 kan deretter behandles med brom og kaliumtiocyanat, hvilket gir de tilsvarende tiadiazolforbindelser med formel 48 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 04077477).

Skjema 13

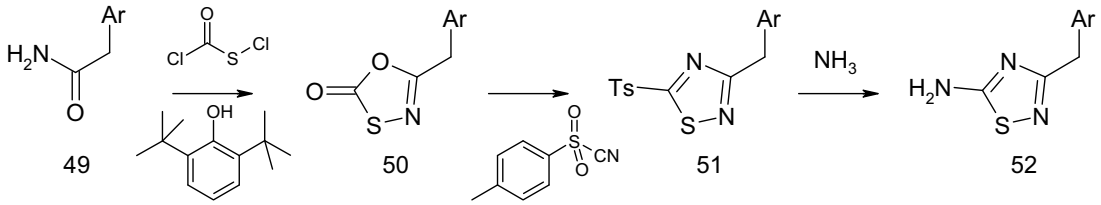


A= e.g. OMe, CH_2OMe, CH_2CF_3

Forbindelser med formel 52 kan syntetiseres i henhold til reaksjonene beskrevet i Skjema 14. Arylacetamider med formel 49, så som *p*-metoksyfenylacetamid er kommersielt tilgjengelig og kan omdannes til forbindelser med formel 50 ved

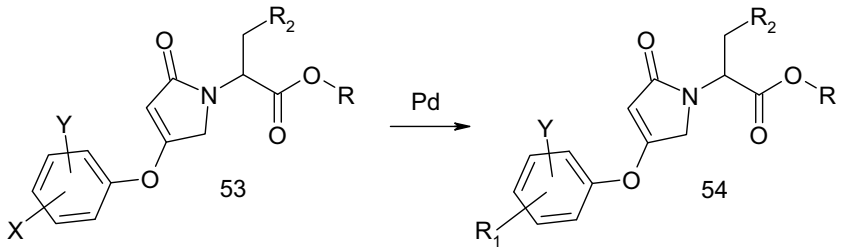
behandling med klorkarbonylsulfenylklorid (under lignende betingelser som de beskrevet i *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1;* **1981**, *11,* 2991). Forbindelser med formel 50 kan deretter behandles med 4-toluensulfonylcyanid, hvilket gir de tilsvarende tosyltiadiazol forbindelser med formel 51 som deretter kan behandles med ammoniakk, hvilket gir forbindelser med formel 52 (under lignende betingelser som de beskrevet i *Bioorg. & Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5529).

Skjema 14



Forbindelser med formel 54, hvor R1 er alkylamino, dialkylamino, vinyl eller cyklopropyl kan syntetiseres i henhold til reaksjonen beskrevet i Skjema 15. Forbindelser med formel 53, hvor X er brom eller jod, kan kobles med alkylaminer, dialkylaminer, vinyltinnforbindelser eller cyklopropylboronsyrer med palladium katalysatorer, hvilket gir forbindelser med formel 54 (under lignende betingelser som de beskrevet i *U.S. Pat. Appl.* 2006270725; *Ange. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361; Hartwig, J. F. i *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1* 1051-1096; Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille reaction. Organic Reactions* **1997**, 50).

Skjema 15

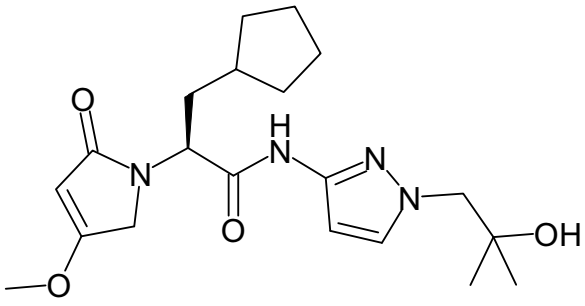


Oppfinnelsen vil nå være ytterligere beskrevet i eksemplene nedenfor, som bare er tilsiktede som illustrasjoner.

EKSEMPLER

Eksempel 1

(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



En løsning av (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre (kommersiell leverandør – Chem-Impex) (2,00 g, 12,62 mmol) i mettet metanolisk hydrogenklorid (30 ml) ble oppvarmet ved 50°C i 18 timer i et forseglet rør. Blandingen ble avkjølt til 25°C og løsningen ble konsentrert til tørrhet, hvilket gir (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester-hydroklorid i kvantitativt utbytte som et hvitt pulver (2,71 g).

En suspensjon av (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (1,92 g, 9,13 mmol) i acetonitril (18 ml) ble behandlet med trietylamin (1,3 ml, 9,34 mmol). Blandingen ble deretter oppvarmet til 60°C og holdt ved denne temperatur i 1 time. Deretter ble ytterligere trietylamin (1,3 ml, 9,34 mmol) tilsatt fulgt av metyl-4-klor-3-metoksy-(E)-2-butenoat (1367 mg, 8,30 mmol) i acetonitril, dråpevis via en sprøyte. Blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp under nitrogen ved å senke det i et forhånds-oppvarmet oljebad holdt ved 100°C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til 25°C og det utfelte trietylammoniumhydrokloridet filtrert fra. Supernatanten ble konsentrert og renset ved ISCO flash-kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (1,42 g, 58,2%) som lysegul olje: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 1,06 (m, 2 H), 1,36-1,90 (m, 9 H), 3,61 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,94 (AB, Jgem=17,8 Hz, 2H), 4,62 (dd, *J* = 4,8 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s 1 H).

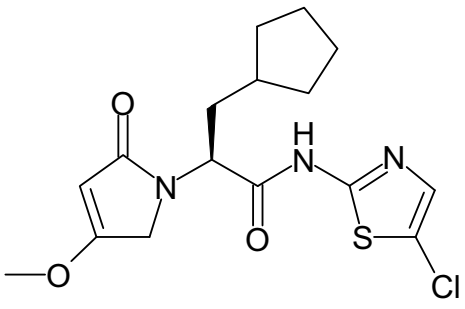
En løsning inneholdende (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (1,42 g, 5,20 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (273 mg, 6,4 mmol) i vann (10 ml). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2,5 timer, og deretter surgjort med

2N vandig saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre, (855 mg, 65%), som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (m, 2 H), 1,36-1,88 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 3,95 (J=17,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, *J* = 4,5 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s 1 H), 12,80 (s, 1H).

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (643 mg, 2,53 mmol) i benzen (8 ml) ble behandlet med oksalylklorid (342 mg, 2,7 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (8 ml) og behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 442 mg, 2,8 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (497 mg, 3,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (542 mg, 55%) som et gråhvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{30}N_4O_4$ $[M]^+$ 390, observert $[M+H]^+$ 391; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H), 1,44 (m, 2 H), 1,50-1,86 (m, 7 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 3,95 (d, J_{gem}=18,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J_{gem}=18,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1 H), 4,78 (dd, *J* = 4,6 Hz, 10,6 Hz, 1 H), 5,15 (s 1 H), 6,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1H).

Eksempel 2

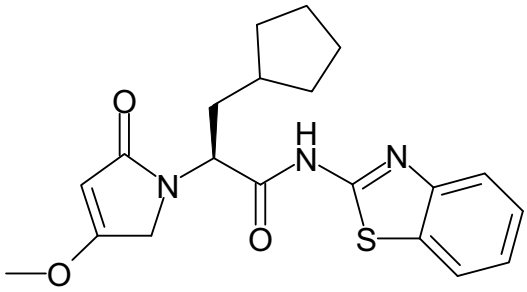
(S)-N-(5-klor-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 122,3 mg, 0,48 mmol) i benzen (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (92 mg, 0,72 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (15 ml) og behandlet med 2-amino-5-klortiazol (103 mg, 0,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (255 mg, 2,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metylenklorid, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g; 10% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-N-(5-klor-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (38 mg, 22%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{20}ClN_3O_3S$ $[M]^+$ 370, observert 370 $[M]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,97 (m, 11 H) 3,79 (s, 3 H) 4,02 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,25 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J* = 10,3, 4,8 Hz, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 12,75 (s, 1 H).

Eksempel 3

(S)-N-benzotiazol-2-yl-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid

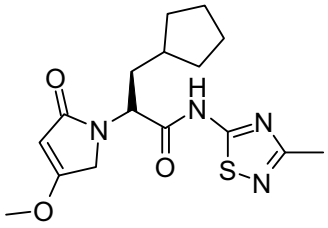


En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 122,3 mg, 0,48 mmol) i benzen (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (92 mg, 0,72 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (15 ml) og behandlet med 2-aminobenzotiazol (97 mg, 0,64 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (94 mg, 0,73 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metylenklorid, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash

Kolonne 25 g; 10% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-N-benzotiazol-2-yl-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (60 mg, 32%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ $[M]^+$ 385, observert $[M+H]^+$ 386 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 - 1,97 (m, 11 H) 3,80 (s, 3 H) 4,04 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H) 4,30 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H) 4,93 (dd, *J* = 10,4, 5,0 Hz, 1 H) 5,20 (s, 1 H) 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 12,73 (s, 1 H).

Eksempel 4

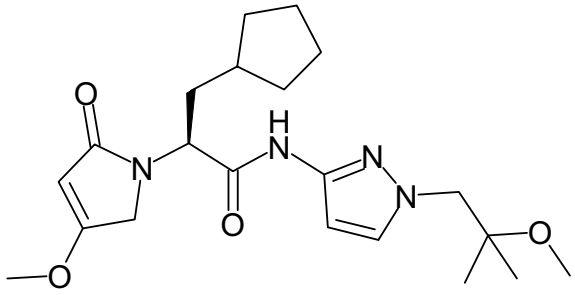
((S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 102 mg, 0,40 mmol) i diklormetan (2 ml) ble behandlet med oksalylklorid (218 µL of 2M løsning i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 0,5 time ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) og behandlet med 5-amino-3-metyl-1,2,4-tiadiazol (48 mg, 0,41 mmol) og 2,6-lutidin (64 mg, 0,60 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metylenklorid, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 35% metanol/diklormetan), hvilket gir ((S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-propionamid (30 mg, 22%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{22}N_4O_3S$ $[M]^+$ 350, observert $[M+H]^+$ 351; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,74 - 0,96 (m, 1 H) 1,03 - 1,42 (m, 3 H) 1,38 - 2,15 (m, 7 H) 2,53 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,98 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,13 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 5,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 5,38 (s, 1 H).

Eksempel 5

(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



En løsning av 1-nitro-1H-pyrazol (4,00 g, 35,4 mmol) i 40 ml benzonitril ble tilbakeløpskokt i 2 timer. Etter avkjøling til 25°C ble blandingen hellet over i heksaner (160 ml). Dette gav et hvitt, fast stoff som ble filtrert og tørket *i vakuum*, hvilket gir 3-nitro-1H- utfelt pyrazol (3,16 g, 79%): H^1-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz).

En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (200 mg, 1,77 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble behandlet med fast stoff kaliumkarbonat (352 mg, 2,55 mmol) og 2,2-dimetyl-oxiran (3,14 ml, 3,54 mmol) og plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 100°C i 1 time i et oljebad. Etter denne tid reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De organiske faser ble deretter kombinert og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix Intelliflash system (12 g kolonne, 50% etylacetat/heksaner til 60% etylacetat/heksaner) ga 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (175 mg, 54%) som en klar fargeløs olje: ES-HRMS m/z beregnet for $C_7H_{11}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 186,0873, observert 186,0873; ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (s, 6 H), 2,11 (br. s., 1 H), 4,18 (s, 2 H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H).

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (1,39 g, 7,51 mmol) oppløst i *N,N*-dimetylformamid (25 ml). Til denne løsningen ble tilsatt natriumhydrid (667 mg, 9,01 mmol, 60% dispersjon i olje) og denne ble omrørt i 15 min inntil gassutviklingen opphørte. Til dette ble deretter tilsatt metyljodid (700 µL, 11,26 mmol) og dette ble omrørt i 2 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med vann (250 ml). Reaksjonen ble overført til en separasjonstrakt og ekstrahert med etylacetat (250 ml). De organiske faser ble tørket over natriumsulfat og deretter konsentrert med silikagel (3 g) *i vakuum* og renset på Biotage Flash kromatografi system (40M kolonne, silikagel, 20% etylacetat/heksaner

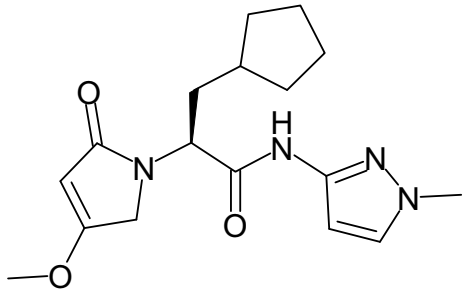
), hvilket gir 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,33 g, 88%) som en fargeløs olje.

I en Parr risteflaske ble plassert 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-3-nitro-1H-pyrazol (1,33 g, 6,68 mmol), 10% palladium på aktivert karbon (135 mg) og etanol (50 ml). Flasken ble deretter plassert on Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g) og renset på Biotage Flash kromatografi system (40S kolonne, silikagel, 5% metanol/etylacetat), hvilket gir 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (802 mg, 71%) som en fargeløs olje: ES-HRMS m/z beregnet for $C_{23}H_{33}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 464,2214, observert 464,2208; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 6 H), 3,13 (s, 3H), 3,80 (s, 2 H), 4,48 (brs, 2 H), 5,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 99 mg, 0,38 mmol), 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl-amin (85 mg, 0,49 mmol), benzotrizol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (208 mg, 0,46 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (148 mg, 1,15 mmol) i diklormetan (5 ml) ble omrørt i 18 timer under nitrogen ved 23°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g silikagel; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (117 mg, 74%) som et hvitt skum: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observert $[M+H]^+$ 405; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,36 (m, 2 H) 1,10 (br. s., 6 H) 1,38 - 2,10 (m, 9 H) 3,20 (br. s., 3 H) 3,78 (br. s., 3 H) 3,88 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 3,96 (br. s., 2 H) 4,09 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,74 - 4,89 (m, 1 H) 5,10 (br. s., 1 H) 6,57 (br. s., 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 8,85 (br. s., 1 H).

Eksempel 6

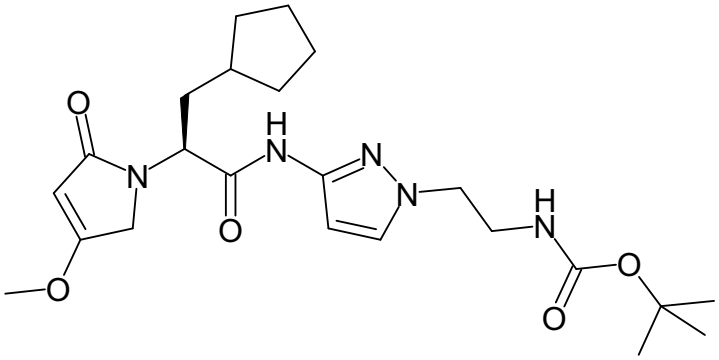
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 83 mg, 0,32 mmol) i benzen (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (49 mg, 0,38 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (2 dråper). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (10 ml) og behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (52 mg, 0,53 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (127 mg, 0,97 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metylenklorid, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 50% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid (44 mg, 41%) som et amorft, hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{24}N_4O_3$ $[M]^+$ 332, observert $[M+H]^+$ 333; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,89 (m, 11 H) 3,72 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,95 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H) 4,31 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H) 4,77 (dd, *J* = 10,0, 5,1 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

Eksempel 7

(2-{3-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-pyrazol-1-yl}-etyl)-karbaminsyre *t*-butylester



Til en løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 1,56 g, 13,79 mmol) i vannfri *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ble en 60% dispersjon av natriumhydrid i mineralolje (592 mg, 25,72 mmol) tilsatt under omrøring under nitrogen. Etter at brusing opphørte ble blandingen omrørt i ytterligere 15 min og (2-brometyl)-karbaminsyre *t*-butylester (3,94 g, 17,58 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble fortsatt rørt under nitrogen i ytterligere 12 timer. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*, fortynnet med diklormetan og deretter vasket med en 1N vandig saltsyreløsning og en mettet natriumklorid-løsning. Det således oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kolonnekromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner), hvilket gir 1-(2-etyl-karbaminsyre *t*-butylester)-3-nitro-1H-pyrazol (1,07 g, 30%) som et hvitt, fast stoff.

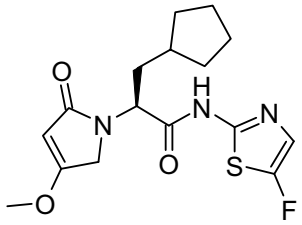
Til en løsning inneholdende 1-(2-etyl-karbaminsyre *t*-butylester)-3-nitro-1H-pyrazol (205 mg, 0,80 mmol) i etanol (10 ml) ble palladium, 10 vekt.% på aktivert karbon, våt (~50 mg) satt til løsningen. Medisinglasset ble fylt med hydrogengass (via ballong) og blandingen ble omrørt i 3 timer ved 25°C. Blandingen ble ført gjennom en plugg av celitt og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 1-(2-etyl-karbaminsyre *t*-butylester)-3-amino-1H-pyrazol (177 mg, 86%) som et fast stoff.

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 78 mg, 0,30 mmol) i benzen (8 ml) ble behandlet med oksalylklorid (46 mg, 0,36 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (8 ml) og behandlet med 1-(2-etyl-karbaminsyre *t*-butylester)-3-amino-1H-pyrazol (82 mg,

0,36 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (118 mg, 0,90 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (2-{3-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-pyrazol-1-yl}-etyl)-karbaminsyre *t*-butylester (65 mg, 47%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{35}N_5O_5$ $[M]^+$ 461, observert $[M+H]^+$ 462 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,88 (m, 11 H) 1,36 (s, 9 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,96 (m, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 3,99 - 4,05 (m, 2 H) 4,32 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,78 (dd, *J* = 9,8, 5,3 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,74 - 7,04 (m, 1 H) 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 8

(S)-3-cyklopentyl-N-(5-fluor-tiazol-2-yl)-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid

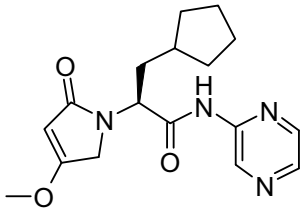


En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 81 mg, 0,32 mmol), 5-fluor-tiazol-2-ylamin-hydroklorid (fremstilt som i Eksempel 2, *PCT Int. Appl.* WO 2006016174, 55 mg, 0,35 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (172 mg, 0,38 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (146 mg, 1,12 mmol) i diklormetan (5 ml) ble omrørt i 18 timer under nitrogen ved 23°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g silikagel; 20% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-(5-fluor-tiazol-2-yl)-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (4 mg, 4%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{20}FN_3O_3S$ $[M]^+$ 353, observert $[M+H]^+$ 354; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (br. s., 2 H) 1,41 - 2,12 (m, 9 H) 3,82 (s, 3 H)

3,95 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,12 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,96 (dd, *J* = 9,1, 6,6 Hz, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 7,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H).

Eksempel 9

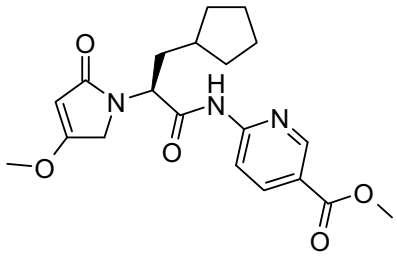
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 106 mg, 0,41 mmol) i benzen (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (55 mg, 0,43 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (10 ml) og behandlet med pyrazin-2-ylamin (42 mg, 0,43 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (161 mg, 1,23 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid (5 mg, 3%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $[M]^+$ 330, observert $[M+H]^+$ 331; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,13 - 1,23 (m, 2 H) 1,48 - 1,98 (m, 8 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,94 (d, *J* = 17,5 Hz, 1 H) 4,03 (d, *J* = 17,5 Hz, 1 H) 4,83 (dd, *J* = 9,1, 6,5 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 8,28 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,47 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H).

Eksempel 10

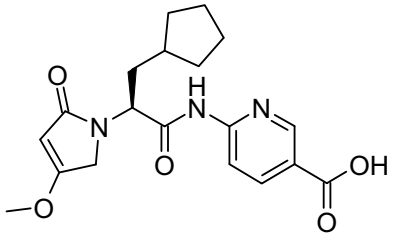
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 49,4 mg, 0,20 mmol) i benzen (5 ml) ble behandlet med oksalylklorid (26 mg, 0,20 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med 6-amino-nikotinsyre-metylester (37 mg, 0,23 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (45 mg, 0,34 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, 6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester (27 mg, 36%) som et lysoransje, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{25}N_3O_5$ $[M]^+$ 387, observert $[M+H]^+$ 388 ; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,37 (m, 2 H) 1,37 - 2,13 (m, 9 H) 3,80 (br. s., 3 H) 3,84 - 4,15 (m, 2 H) 3,91 (br. s., 3 H) 4,89 (br. s., 1 H) 5,16 (br. s., 1 H) 7,99 - 8,38 (m, 2 H) 8,90 (br. s., 1 H) 9,34 (br. s., 1 H).

Eksempel 11

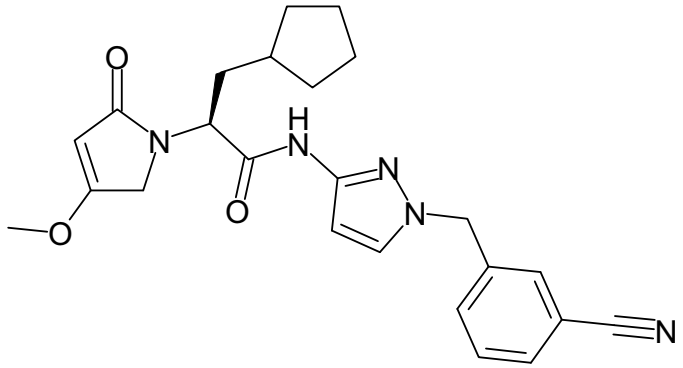
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre



En løsning av 6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 10, 62 mg, 0,16 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ble behandlet med en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (8 mg, 0,18 mmol) i vann (1 ml). Blandingen ble omrørt i 1 time. Den ble deretter surgjort med 2N vandig saltsyre og fortynnet med diklormetan, vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket, hvilket gir 6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre, (23 mg, 39%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{23}N_3O_5$ $[M]^+$ 373, observert $[M+H]^+$ 374; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,97 (m, 11 H) 3,79 (s, 3 H) 4,01 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H) 4,33 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H) 4,93 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,24 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 11,18 (s, 1 H) 12,81 (br. s., 1 H).

Eksempel 12

(S)-N-[1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



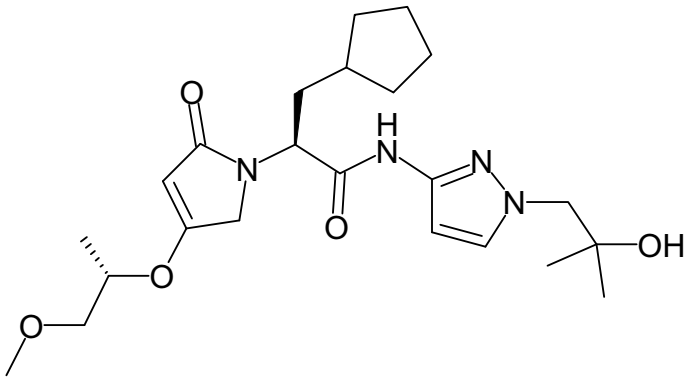
En løsning av 3-nitropyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 938 mg, 8,3 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble behandlet med natriumhydrid (519 mg, 60% suspensjon, 12,97 mmol). Brusing ble observert. Blandingen ble omrørt i 30 min. Deretter, en løsning av 1-brom-3-cyano-toluen (2,14 g, 10,37 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 90% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-benzonitril (1,17 g, 59%), som et hvitt, fast stoff.

En løsning av 3-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-benzonitril (507 mg, 2,22 mmol) i etanol (25 ml) ble hydrogenert i en Parr hydrogenator ved anvendelse av 10% palladium på karbon (53 mg, 0,05 mmol) i 4 timer ved 3,5 kg/cm^2 ved romtemperatur. Produktet ble isolert, etter filtrering gjennom en Celittplugg og rensning ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir 3-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-benzonitril, (283 mg, 64%) som lett oransje fast stoff.

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 86 mg, 0,34 mmol) i benzen (8 ml) ble behandlet med oksalylklorid (59 mg, 0,46 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (10 ml) og behandlet med 3-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-benzonitril (96 mg, 0,46 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (133 mg, 1,02 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir (S)-N-[1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (137 mg, 93%) som et gråhvitt skum: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}N_5O_3$ $[M]^+$ 433, observert $[M+H]^+$ 434; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 - 1,90 (m, 11 H) 3,76 (s, 3 H) 3,94 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,30 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,66 - 4,80 (m, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 6,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 13

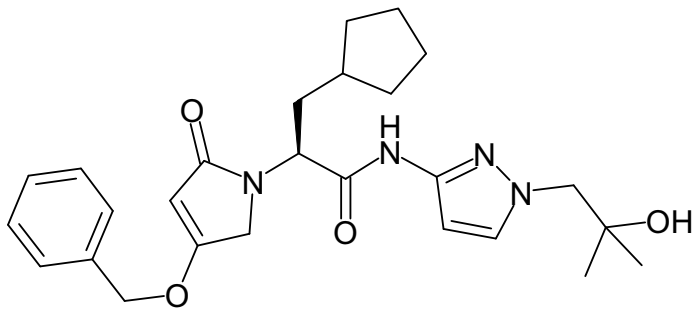
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-2-metoksy-1-metyl-etoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 1, 35 mg, 0,09 mmol) i en saltsyre (gass) mettet eddiksyre (5 ml) løsning ble oppvarmet i et forseglet rør ved 75°C i 2 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Residuet ble satt til (S)-1-metoksy-propan-2-ol (162 mg, 1,76 mmol) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble oppvarmet til 90°C, i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet oppløst i diklormetan. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet ble renset ved anvendelse av omvendt fase HPLC (Biosystems MDS-SCIEX LC/MS, Pursuit C-18 2 x 10 mm, vann/acetonitril 0,05% trifluoreddiksyre), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-2-metoksy-1-metyl-etoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (3 mg, 9%) som et hvitt skum: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 448, observert $[M+H]^+$ 449; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,08 - 1,25 (m, 2 H) 1,16 (s, 6 H) 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 1,43 - 2,07 (m, 9 H) 3,40 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,66 (br. s., 1 H) 3,90 - 4,00 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,08 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,34 - 4,47 (m, 1 H) 4,80 (dd, *J* = 8,9, 6,5 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,85 (br. s., 1 H).

Eksempel 14

(S)-2-(4-benzyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid

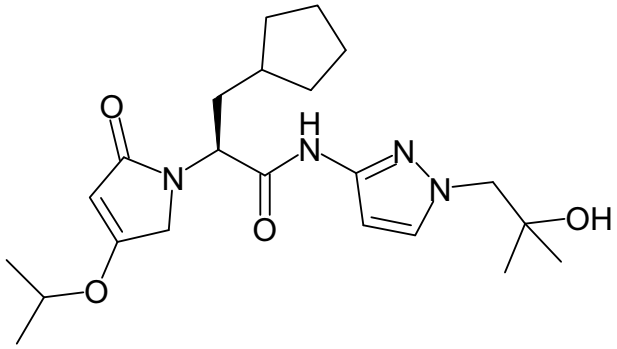


En løsning av (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 1, 94 mg, 0,24 mmol) i et saltsyre (gass) mettet eddiksyre (5 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 75°C i 2 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Residuet ble satt til benzylalkohol (1000 mg, 9,15 mmol) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg), cesiumklorid heksahydrat (0,3 g) på

silikagel (Sabitha, G.; Reddy, M. N.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S.; *Letters Org. Chem*, **2005**, *2*, 763-766). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble oppløst i diklormetan. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat og renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-(4-benzyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (6 mg, 5%): LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 466, observert $[M+H]^+$ 467; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,77 (br. s., 1 H) 1,08 (br. s., 2 H) 1,08 (br. s., 6 H) 1,32 - 2,07 (m, 8 H) 2,89 (br. s., 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 1 H) 3,88 (br. s., 2 H) 3,98 - 4,15 (m, 1 H) 4,78 (br. s., 1 H) 4,92 (br. s., 2 H) 5,16 (br. s., 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 7,08 - 7,43 (m, 5 H) 8,81 (br. s., 1 H).

Eksempel 15

(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



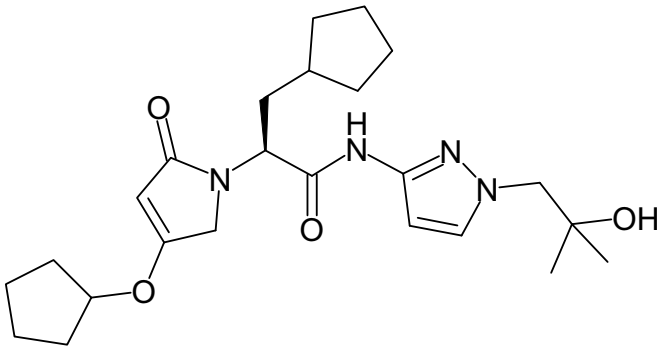
En løsning av (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (som fremstilt i Eksempel 1, 1,20 g, 3,08 mmol) i en saltsyre (gass) mettet eddiksyre (15 ml) løsning ble oppvarmet i et forseglet rør ved 50°C i 3 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid som en tung gul olje, (990 mg, 85%).

(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (100 mg, 0,27 mmol) ble satt til isopropylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyrehydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde

råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (52 mg, 47%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 418, observert $[M+H]^+$ 419 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,06 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) 1,35 - 1,87 (m, 9 H) 3,90 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,28 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,76 (dd, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 16

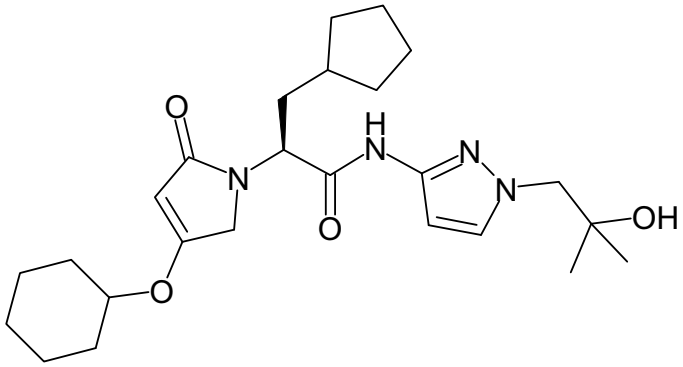
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 15, 275 mg, 0,73 mmol) ble satt til cyklopentylalkohol (12 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (155 mg, 48%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{36}N_4O_4$ $[M]^+$ 444, observert $[M+H]^+$ 445; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 6 H) 1,17 - 2,04 (m, 19 H) 3,80 - 3,99 (m, 3 H) 4,28 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,67 (br. s., 2 H) 4,72 - 4,84 (m, 1 H) 5,09 (br. s., 1 H) 6,42 (br. s., 1 H) 7,52 (br. s., 1 H) 10,71 (br. s., 1 H).

Eksempel 17

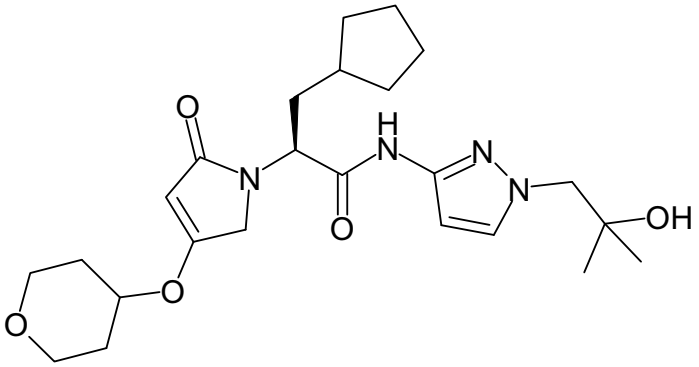
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cykloheksyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 15, 90 mg, 0,24 mmol) ble satt til cykloheksylalkohol (5 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cykloheksyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (40 mg, 36%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observert $[M+H]^+$ 459; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,06 - 2,03 (m, 21 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,30 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

Eksempel 18

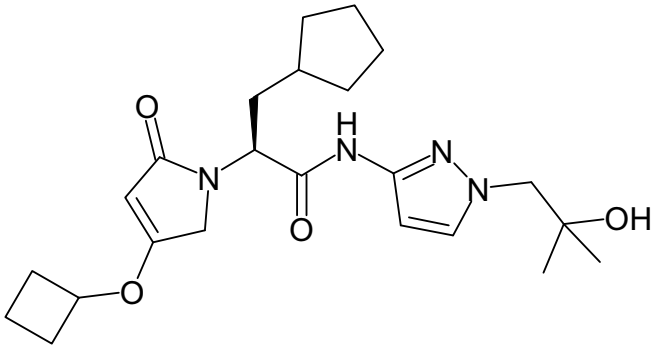
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(tetrahydro-pyran-4-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- propionamid



(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 15, 100 mg, 0,27 mmol) ble satt til tetrahydro-4H-pyran-4-ol (2 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(tetrahydro-pyran-4-yloksy)-2,5-dihyrdo-pyrrol-1-yl]-propionamid (38 mg, 31%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 460, observert $[M+H]^+$ 461; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,05 (br. s., 3 H) 1,11 - 1,91 (m, 13 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 3,38 - 3,55 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,94 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H) 4,32 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H) 4,38 - 4,52 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 19

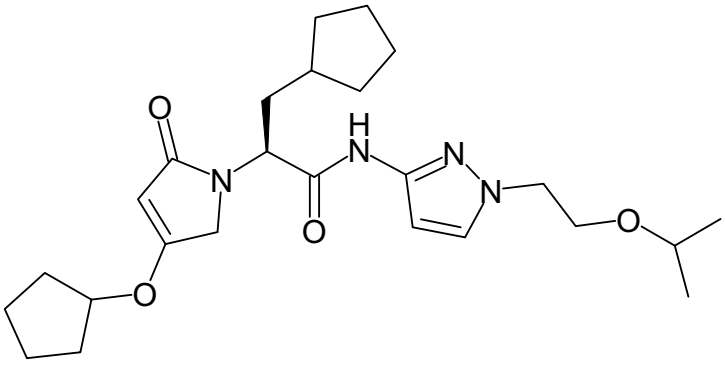
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklobutoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 15, 100 mg, 0,27 mmol) ble satt til cyklobutylalkohol (5 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklobutoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (60 mg, 53%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 430, observert $[M+H]^+$ 431; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,14 - 1,90 (m, 13 H) 1,94 - 2,15 (m, 2 H) 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,92 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,30 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,53 - 4,65 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,76 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 20

(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 300 mg, 1,19 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US 2008021032 Eksempel 101, 220 mg, 1,30 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat reagens (630 mg, 1,42 mmol) og trietylamin (360 mg, 3,56 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid som en tung gul olje, (293 mg, 61%): LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observert $[M+H]^+$ 405 .

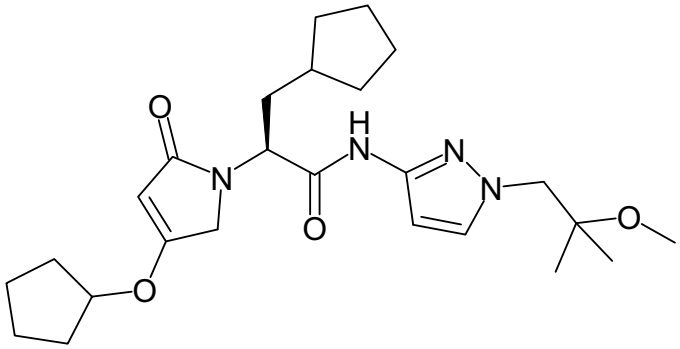
En løsning av (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (290 mg, 0,72 mmol) i en saltsyre (gass) mettet eddiksyre (15 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 50°C i 3 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (220 mg, 79%) som en tung gul olje.

(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (110 mg, 0,28 mmol) ble satt til cyklopentylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 3 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyl-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (68 mg, 53%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observert $[M+H]^+$ 459; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) 1,05 - 2,02 (m, 19 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 3,66 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H) 3,90 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H) 4,09 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H) 4,27 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

Eksempel 21

(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



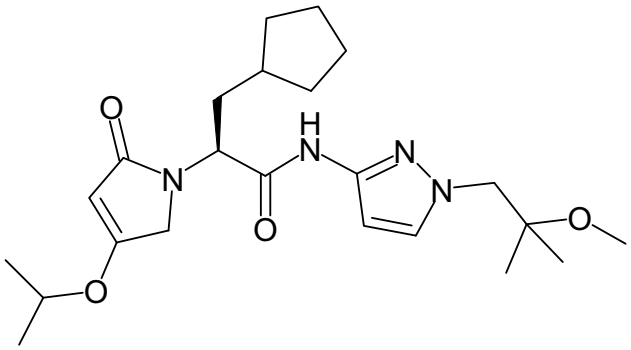
En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 100 mg, 0,40 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 5, 74 mg, 0,43 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (210 mg, 0,47 mmol) og trietylamin (120 mg, 1,19 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (112 mg, 70%) som en tung gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observert $[M+H]^+$ 405.

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (225 mg, 0,56 mmol) i en saltsyre (gass) mettet eddiksyre (10 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 50°C i 4 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (150 mg, 69%) som en tung gul olje.

(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (170 mg, 0,44 mmol) ble satt til cyklopentylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (63 mg, 32%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observert $[M+H]^+$ 459; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (br. s., 3 H) 1,07 (br. s., 3 H) 1,16 - 2,02 (m, 19 H) 3,15 (s, 3 H) 3,90 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,28 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

Eksempel 22

(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid

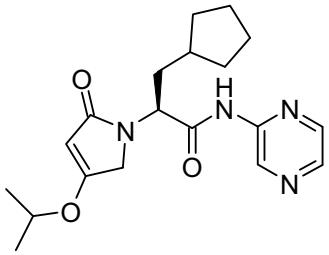


(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 21, 150 mg, 0,44 mmol) ble satt til isopropylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco

RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (24 mg, 14%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{36}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observert $[M+H]^+$ 433; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H) 1,06 (m, 1H) 1,07 (br. s., 3 H) 1,26 (m, 1H) 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H) 1,36 - 1,90 (m, 9 H) 3,15 (s, 3 H) 3,90 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,28 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H) 4,37 - 4,51 (m, 1 H) 4,77 (dd, *J* = 10,0, 3,9 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

Eksempel 23

(S)- 3-cyklopentyl-N-(pyrazin-2-yl)-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 1, 300 mg, 1,19 mmol) i benzen (5 ml) ble behandlet med oksalylklorid (180 mg, 1,42 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med aminopyrazin (125 mg, 1,30 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (460 mg, 3,56 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/etylacetat) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid (312 mg, 80%) som en mørk gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $[M]^+$ 330, observert $[M+H]^+$ 331.

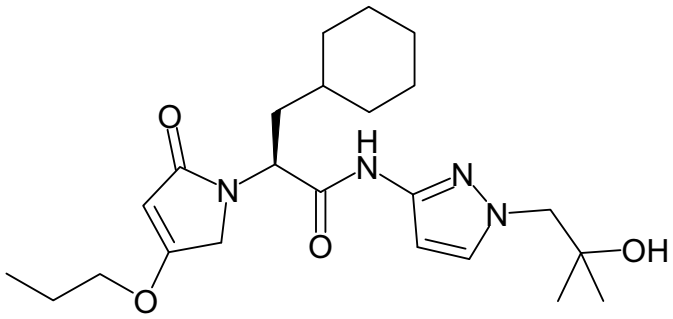
En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid (310 mg, 0,94 mmol) i et saltsyre (gass) mettet eddiksyre (15 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 50°C i 3 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert hvilket gir, (S)-3-

cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid som en tung gul olje, (108 mg, 36%).

(S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid (108 mg, 0,34 mmol) ble satt til isopropylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 5% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid (8 mg, 6%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 358, observert $[M+H]^+$ 359; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s, 3 H), 1,05 (br. s, 3 H), 1,06 - 1,13 (m, 1 H), 1,19 - 1,32 (m, 1 H), 1,36 - 1,98 (m, 9 H), 3,90 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,64 - 4,72 (m, 1 H), 4,76 (dd, *J*=10,3, 3,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H).

Eksempel 24

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-propoksy -2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



En suspensjon av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (8,42 g, 37,97 mmol) i acetonitril (50 ml) ble behandlet med trietylamin (6,0 ml, 43,05 mmol). Blandingen ble deretter oppvarmet til 60°C og holdt ved denne temperatur i 1 time. Deretter ble ytterligere trietylamin (3,5 ml, 25,11 mmol) tilsatt fulgt av metyl-4-klor-3-metoksy-(E)-2-butenoat (5,0 g, 30,38 mmol) i acetonitril (25 ml), via tilsetningstrakt. Blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp under nitrogen i et forhånds-oppvarmet oljebad holdt ved 100°C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til 25°C og det utfelte trietylammoniumhydroklorid ble filtrert fra. Supernatanten ble konsentrert og renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 10% til 90% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-

cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (3,63 g, 43%) som en mørk gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{23}NO_4$ $[M]^+$ 281, observert $[M+H]^+$ 282.

En løsning inneholdende (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (1,82 g, 6,48 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (8,4 ml, 1,0 M, 8,42 mmol). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer og deretter surgjort med 2N vandig saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre, (1,35 g, 75%) som et gult, fast stoff.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (1,3 g, 4,87 mmol) i diklormetan (25 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 830 mg, 5,36 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (2,60 g, 5,84 mmol) og trietylamin (1,48 g, 14,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (1,0 g, 51%) som en tung gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observert $[M+H]^+$ 405.

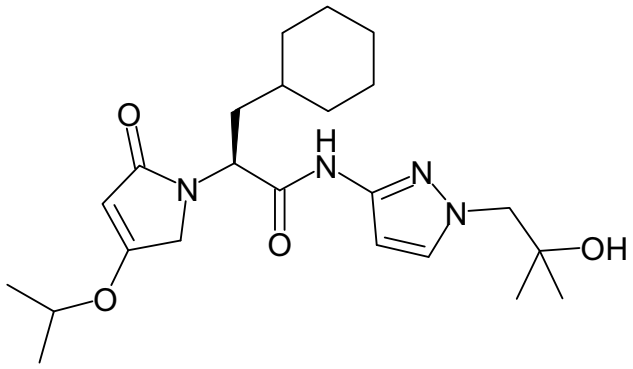
En løsning av (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (1,90 g, 4,70 mmol) i et saltsyre (gass) mettet eddiksyre (10 ml) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 50°C i 3 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (1,85 g, 99%) som en tung gul olje.

(S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (100 mg, 0,26 mmol) ble satt til n-propylalkohol (3 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde

råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-propoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (24 mg, 22%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observert $[M+H]^+$ 433; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 – 0,95 (m, 5 H), 0,96 - 1,14 (m, 2 H), 1,27 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H), 1,37 - 1,89 (m, 11 H), 3,90 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,28 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,76 (dd, *J*=10,3, 3,9 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,42 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 25

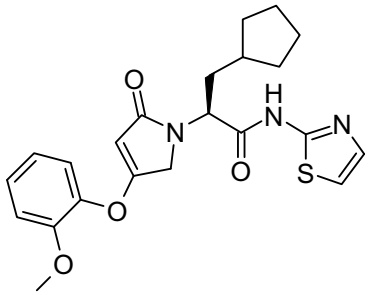
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



(S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 24, 100 mg, 0,26 mmol) ble satt til isopropylalkohol (10 ml) og toluen-4-sulfonsyre hydrat (10 mg). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (20 mg, 18%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observert $[M+H]^+$ 433; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,21 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 3 H) 1,27 (d, *J* = 2,7 Hz, 3 H) 1,43 - 1,83 (m, 7 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,27 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,36 - 4,51 (m, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 4,82 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H).

Eksempel 26

(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-tiazol-2-yl-propionamid



Til en omrørt blanding av etylacetoacetat (15,0 g, 0,12 mol) i petroleter (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble gradvis tilsatt fosforpentaklorid (12,7 g, 0,06 mol). Etter at tilsetningen var fullført ble blandingen omrørt ved 25°C i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble vann (50 ml) tilsatt i små porsjoner, overført til en separasjonstrakt og fasene separert, fulgt av vasking den vandige fasen med petroleter (2 x 50 ml). De samlede petroleterekstrakter ble vasket med en 20% kaliumkarbonat-løsning fulgt av en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. De kombinerte organiske faser ble konsentrert, hvilket gir en gul olje. Destillering av residuet ga 3-klor-but-2-ensyre-etylester (7,4 g 43%) som en klar olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_9ClO_2$ $[M]^+$ 148, observert $[M+H]^+$ 149.

Til en omrørt blanding av natrium metall (340 mg, 14,81 mmol) oppløst i etanol (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt 2-metoksyfenol (1,67 g, 13,47 mmol) og 3-klor-but-2-ensyre-etylester (2,0 g, 13,47 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble etanolen fjernet *i vakuum* og vann (50 ml) ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). Overskudd av fenol ble fjernet ved vasking de samlede etylacetat faser med en 5% løsning av natriumhydroksid (2 X 50 ml). Etylacetat-løsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,58 g, 50%) som en klar olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{16}O_4$ $[M]^+$ 236, observert $[M+H]^+$ 237.

Til en omrørt blanding av 3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,80 g, 7,63 mmol) oppløst i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1,49 g, 8,39 mmol) og benzoylperoksid (0,21 g, 0,61

mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter ble plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,0 g, 84%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}BrO_4$ $[M]^+$ 314, observert $[M+H]^+$ 315.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (fremstilt som i Eksempel 1, 1,05 g, 5,08 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (500 mg, 4,94 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (500 mg, 4,94 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,45 g, 4,62 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (500 mg, 30%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 359, observert $[M+H]^+$ 360.

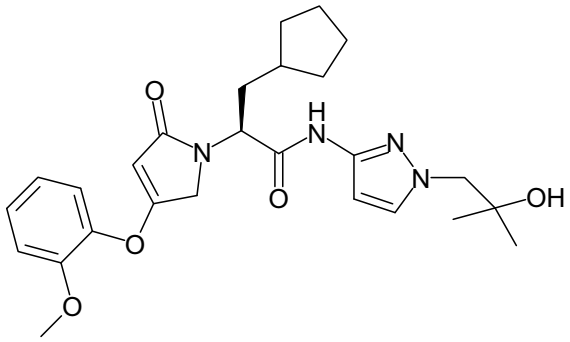
Til en omrørt blanding av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (500 mg, 1,39 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (76 mg, 1,81 mmol) Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (390 mg, 81%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 345, observert $[M+H]^+$ 346.

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (135 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet

med 2-aminotiazol (43 mg, 0,43 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (208 mg, 0,47 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (150 mg, 1,17 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-tiazol-2-yl-propionamid (8 mg, 6%) som brunt fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{25}N_3O_4S$ $[M]^+$ 427, observert $[M+H]^+$ 428 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 2,00 (m, 11 H) 3,81 (s, 3 H) 4,20 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H) 4,48 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,3, 4,5 Hz, 1 H) 7,00 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H) 12,51 (s, 1 H).

Eksempel 27

(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid

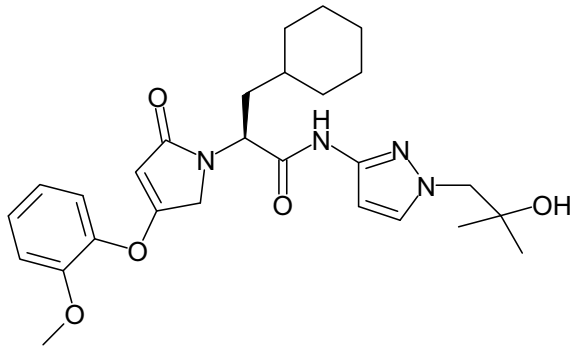


En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 26, 150 mg, 0,43 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 75 mg, 0,48 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (230 mg, 0,52 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (170 mg, 1,30 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-

hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (47 mg, 22%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 482, observert $[M+H]^+$ 483; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,94 (m, 11 H) 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,13 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,52 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,81 (dd, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 28

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



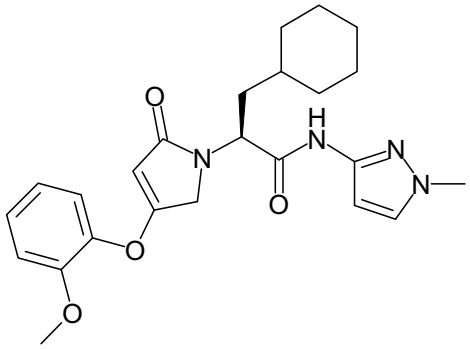
Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (776 mg, 3,50 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (365 mg, 3,61 mmol). Etter at tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (360 mg, 3,60 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 26, 1,0 g, 3,18 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig, reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (400 mg, 34%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{27}NO_5$ $[M]^+$ 373, observert $[M+H]^+$ 374.

Til en omrørt blanding av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (400 mg, 1,07 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (60 mg, 1,39 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (375 mg, 98%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 359, observert $[M+H]^+$ 360.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (375 mg, 1,04 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (164 mg, 1,06 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (150 mg, 2,00 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 178 mg, 1,15 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (200 mg, 40%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 496, observert $[M+H]^+$ 497; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 - 1,35 (m, 6 H) 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,49 - 1,89 (m, 7 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,10 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,52 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 4,82 - 4,96 (m, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 29

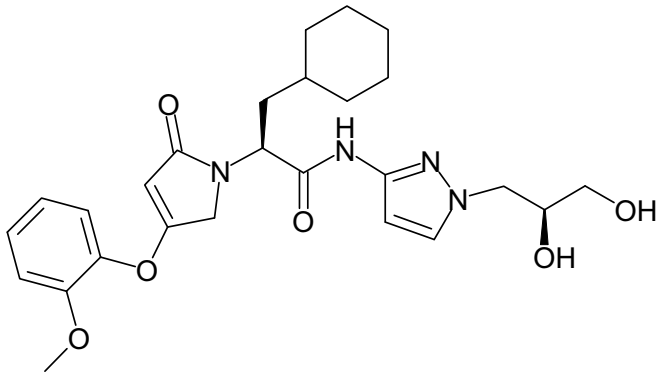
(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 28, 200 mg, 0,56 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (87 mg, 0,56 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (80 mg, 0,58 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (60 mg, 0,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (80 mg, 33%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}N_4O_4$ $[M]^+$ 438, observert $[M+H]^+$ 439; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 1,28 (m, 6 H) 1,44 - 1,86 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,10 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H) 4,49 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 4,89 (dd, *J* = 10,6, 5,1 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

Eksempel 30

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 3,00 g, 26,55 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble behandlet med fast stoff kaliumkarbonat (11,0 g, 79,65 mmol) og (R)-(+)-glycidol (3,93 g, 53,10 mmol) og plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 100°C i 1 time i et oljebad. Så ble *N,N*-dimetylformamidet fjernet *i vakuum.* Rensning ved AnaLogix Intelliflash system (80 g kolonne, 0% til 10% metanol/diklormetan) ga (S)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (2,28 g, 46%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observert $[M+H]^+$ 188.

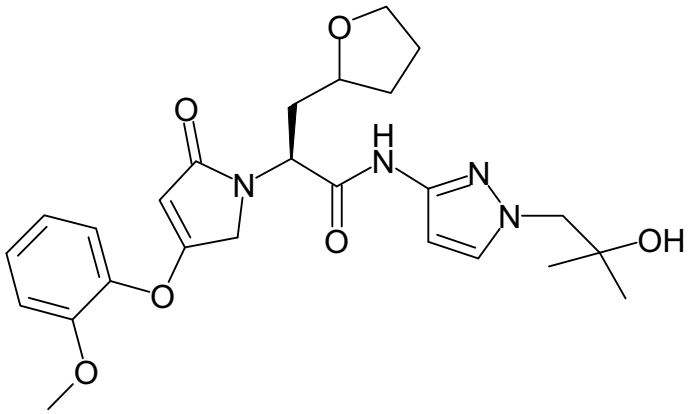
I en Parr risteflaske ble plassert (S)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (2,28 g, 12,19 mmol), 10% palladium på aktivert karbon (200 mg) og etanol (30 ml). Flasken ble deretter plassert på Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celite og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (1,69 g, 88%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_{11}N_3O_2$ $[M]^+$ 157, observert $[M+H]^+$158.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 28, 210 mg, 0,58 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,35 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (S)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (140 mg, 0,88 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (225 mg, 1,75 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (37 mg, 13%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observert $[M+H]^+$ 499; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 - 1,38 (m, 6 H) 1,47 - 1,86 (m, 7 H) 3,17 - 3,41 (m, 2 H) 3,63 - 3,97 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,03 - 4,15 (m, 2 H) 4,50 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,65 - 4,77 (m, 2 H) 4,88 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,92 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 31

(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid



En løsning av (L)-2-furylalanin (2,00 g, 12,89 mmol) i metanol (30 ml) ble behandlet med trietylamin (1,96 g, 19,34 mmol) og di-*t*-butyl-dikarbonat (3,09 g, 14,18 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 60°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fortynnet med etylacetat, vasket 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-furan-2-yl-propionsyre (3,88 g, 100%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{17}NO_5$ $[M]^+$ 255, observert $[M+H]^+$ 256.

I en Parr risteflaske ble plassert (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-furan-2-yl-propionsyre (3,88 g, 15,22 mmol), platinaoksid (200 mg) og etylacetat (40 ml). Flasken ble deretter plassert på Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etylacetat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre (3,60 g, 91%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{21}NO_5$ $[M]^+$ 259, observert $[M+H]^+$ 260.

En løsning av (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre (3,60 g, 13,90 mmol) i mettet metanolisk hydrogenklorid (30 ml) ble oppvarmet ved 50°C i 18 timer i et forseglet rør. Blandingen ble avkjølt til 25°C og løsningen ble konsentrert til tørrhet, hvilket gir (S)-2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre-metylester-hydroklorid (2,20 g, 76%) som en tung gul olje.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre-metylester-hydroklorid (0,74 g, 3,50 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (360 mg, 3,59 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (360 mg, 3,59 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 26, 1,00 g, 3,18 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre-metylester (316 mg, 27%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 361, observert $[M+H]^+$ 362.

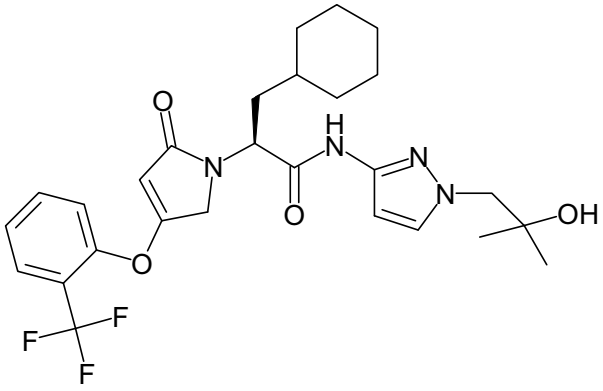
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre-metylester (315 mg, 0,87 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (48 mg, 1,13 mmol) Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-

metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre (176 mg, 58%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{21}NO_6$ $[M]^+$ 347, observert $[M+H]^+$ 348.

En løsning av (S)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionsyre (90 mg, 0,26 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 45 mg, 0,29 mmol), Benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (140 mg, 0,31 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (100 mg, 0,78 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid (45 mg, 36%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observert $[M+H]^+$ 485; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,35 - 2,11 (m, 6 H) 3,54 - 3,79 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18,4,22 (2 x d, *J* = 18,0, 1 H) 4,45 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,77 - 4,91 (m, 1 H) 6,40 - 6,48 (m, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 10,70,10,73 (2 x s, 1H).

Eksempel 32

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av natriummetall (340 mg, 14,81 mmol) oppløst i etanol (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt 2-hydroksy-benzotrifluorid (2,20 g, 13,47 mmol) og 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 26, 2,0 g, 13,47 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble etanolen fjernet *i vakuum* og vann (50 ml) tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). Overskudd av fenol ble fjernet ved vasking av de samlede etylacetatfaser med en 5% vandig løsning av natriumhydroksid (2 X 50 ml). Etylacetat-løsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert og det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-trifluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (540 mg, 16%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{13}F_3O_3$ $[M]^+$ 274, observert $[M+H]^+$ 275.

Til en omrørt blanding av 3-(2-trifluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,15 g, 4,20 mmol) oppløst i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,75 g, 4,20 mmol) og benzoylperoksid (0,11 g, 0,34 mmol). Etter et tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-trifluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (690 mg, 46%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{12}BrF_3O_3$ $[M]^+$ 314, observert $[M+H]^+$ 315.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (480 mg, 2,14 mmol) oppløst i acetonitril (8 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (230 mg, 2,20 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (220 mg, 2,20 mmol) og acetonitril (8 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-trifluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (690 mg, 1,95 mmol) i acetonitril (8 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket

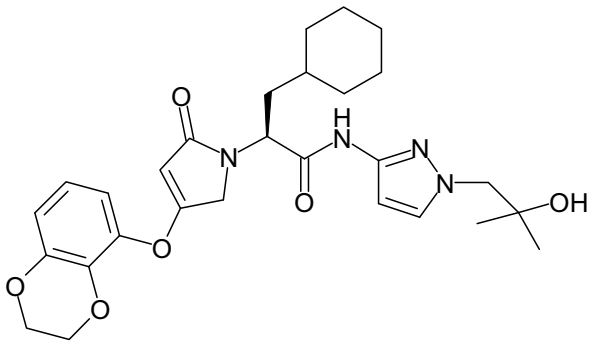
gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (220 mg, 27%) som en mørk gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{24}F_3NO_4$ $[M]^+$ 411, observert $[M+H]^+$ 412.

Til en magnetisk omrørt blanding av ((S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (30 mg, 0,68 mol) Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (145 mg, 70%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{22}F_3NO_4$ $[M]^+$ 397, observert $[M+H]^+$ 398.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (145 mg, 0,37 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 62 mg, 0,40 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (195 mg, 0,44 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (141 mg, 1,10 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-trifluor-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (54 mg, 28%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{33}F_3N_4O_4$ $[M]^+$ 534, observert $[M+H]^+$ 535; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,30 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,63 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,7, 5,3 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 33

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ol (1,00 g, 6,58 mmol) og etyl-2-butynoat (1,48 g, 13,16 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,00 g, 6,58 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (750 mg, 43%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{16}O_5$ $[M]^+$ 264, observert $[M+H]^+$ 265.

Til en omrørt blanding av 3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,75 g, 2,84 mmol) oppløst i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,56 g, 3,12 mmol) og benzoylperoksid (0,08 g, 0,23 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (770 mg, 79%) som en klar olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{15}BrO_5$ $[M]^+$ 342, observert $[M+H]^+$ 343.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (0,55 g, 2,46 mmol) oppløst i acetonitril (7 ml) under en nitrogen-

atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (330 mg, 2,50 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (320 mg, 2,50 mmol) og acetonitril (8 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,77 g, 2,24 mmol) i acetonitril (8 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningenen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (540 mg, 61%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}NO_6$ $[M]^+$ 401, observert $[M+H]^+$ 402.

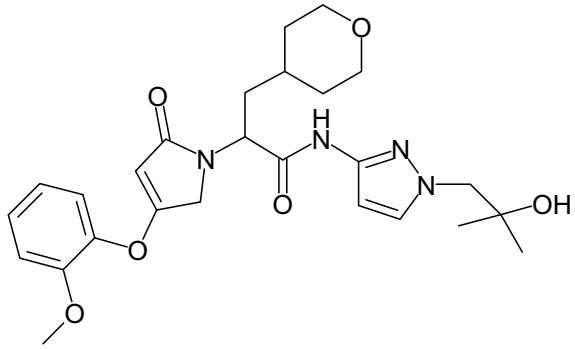
Til en omrørt blanding av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (540 mg, 1,35 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (74 mg, 1,75 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (430 mg, 83%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{25}NO_6$ $[M]^+$ 387, observert $[M+H]^+$ 388.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (200 mg, 0,52 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (81 mg, 0,52 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (75 mg, 0,54 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 88 mg, 0,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved

ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (117 mg, 43%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{36}N_4O_6$ $[M]^+$ 524, observert $[M+H]^+$ 525; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 - 1,33 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,49 - 1,89 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,11 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,28 (s, 4 H) 4,52 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 4,89 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,72 - 6,95 (m, 3 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 34

N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamid



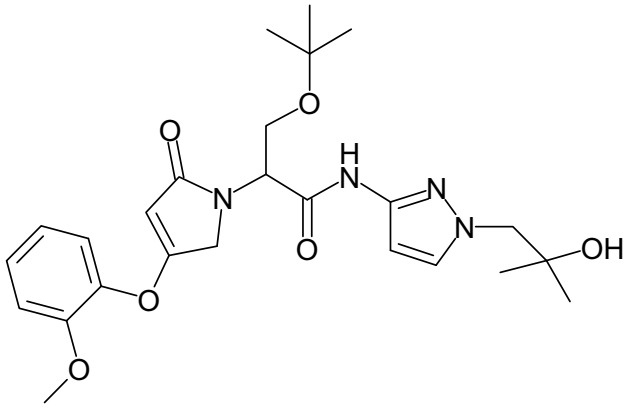
En løsning av 2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (500 mg, 1,83 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (285 mg, 1,85 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (260 mg, 1,92 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 312 mg, 2,01 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir [1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (700 mg, 93%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 410, observert $[M+H]^+$ 411.

En løsning av [1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester) (700 mg, 1,71 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 30 min og deretter konsentrert, hvilket gir trifluoreddiksyresaltet av 2-amino-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (720 mg, 99%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{26}N_4O_3$-CF_3COOH $[M]^+$ 310, observert $[M+H]^+$ 311.

Til en omrørt blanding av 2-amino-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid trifluoreddiksyre (300 mg, 0,70 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (95 mg, 0,74 mmol). Etter at tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (90 mg, 0,74 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 26, 1,00 g, 3,18 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamid (34 mg, 11%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observert $[M+H]^+$ 499; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,11 - 1,50 (m, 3 H) 1,50 - 1,91 (m, 4 H) 3,08 - 3,33 (m, 2 H) 3,81 (br. s., 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,16 (m, *J* = 18,2 Hz, 1 H) 4,53 (d, *J* = 18,2 Hz, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,71 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,7, 4,4 Hz, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,01 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 35

3-*t*-Butoksy-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



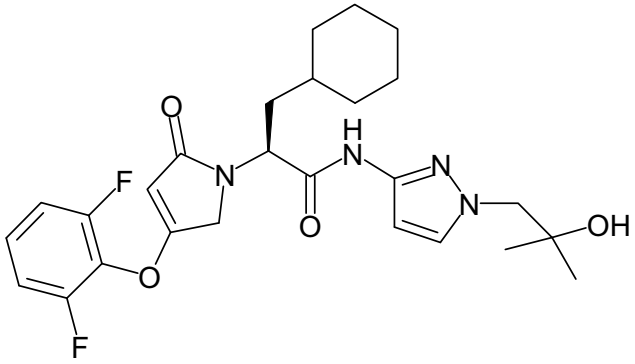
Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-*t*-butoksy-propionsyre-metylester-hydroklorid (740 mg, 3,50 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (365 mg, 3,61 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (360 mg, 3,60 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 26, 1,0 g, 3,18 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-*t*-butoksy-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (292 mg, 25%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{25}NO_6$ $[M]^+$ 363, observert $[M+H]^+$ 364.

Til en omrørt blanding av 3-*t*-butoksy-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (290 mg, 0,80 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (44 mg, 1,04 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, 3-*t*-butoksy-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (212 mg, 76%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 349, observert $[M+H]^+$ 350.

En løsning av 3-*t*-butoksy-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (100 mg, 0,29 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (45 mg, 0,29 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (40 mg, 0,30 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 50 mg, 0,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 3-*t*-butoksy-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (45 mg, 32%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 486, observert $[M+H]^+$ 487; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,12 (s, 9 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,15 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,45 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,73 (s, 1 H) 4,80 (dd, *J* = 7,1, 4,7 Hz, 1 H) 6,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 6,94 - 7,09 (m, 1 H) 7,13 - 7,39 (m, 3 H) 7,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H).

Eksempel 36

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 2,6-difluorfenol (1,00 g, 7,69 mmol) og etyl-2-butynoat (1,72 g, 15,31 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,17 g, 7,69 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket

med 2N vandig saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g, 84%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{12}F_2O_3$ $[M]^+$ 242, observert $[M+H]^+$ 243.

Til en omrørt blanding av 3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g, 6,45 mmol) oppløst i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1,26 g, 7,09 mmol) og benzoylperoksid (0,17 g, 0,52 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,66 g, 81%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{11}BrF_2O_3$ $[M]^+$ 320, observert $[M+H]^+$ 321 .

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (1,26 g, 5,71 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,75 g, 5,80 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (750 mg, 5,80 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,66 g, 5,19 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (980 mg, 50%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}F_2NO_4$ $[M]^+$ 379, observert $[M+H]^+$ 380.

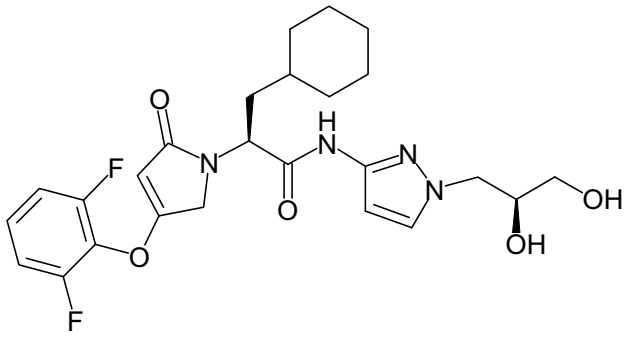
Til en omrørt blanding av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (981 mg, 2,59 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (140 mg, 3,36 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer.

Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (700 mg, 74%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{21}F_2NO_4$ $[M]^+$ 365, observert $[M+H]^+$ 366.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (200 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (86 mg, 0,55 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (80 mg, 0,58 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 95 mg, 0,60 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (197 mg, 72%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{32}F_2N_4O_4$ $[M]^+$ 502, observert $[M+H]^+$ 503; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,35 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,48 - 1,85 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,26 (d, *J* = 18,8 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,8 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,90 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,20 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 37

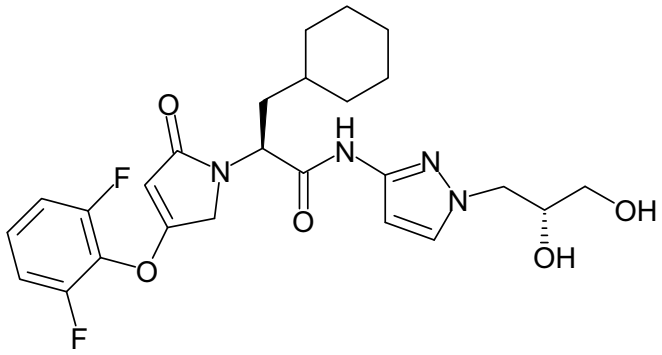
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 36, 200 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,33 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (S)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (fremstilt som i Eksempel 30, 103 mg, 0,66 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (215 mg, 1,64 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]- propionamid (113 mg, 43%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observert $[M+H]^+$ 505; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 1,35 (m, 6 H) 1,50 - 1,86 (m, 7 H) 3,18 - 3,43 (m, 2 H) 3,66 - 3,97 (m, 2 H) 4,09 (dd, *J* = 13,1, 3,5 Hz, 1 H) 4,27 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 4,89 (dd, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,24 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 38

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 3,00 g, 26,55 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble behandlet med faststoff kaliumkarbonat (5,50 g, 39,82 mmol) og (S)-(-)-glycidol (3,93 g, 53,10 mmol) og plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 100°C i 1 time i et oljebad. Etter denne tid ble *N,N*-dimetylformamid fjernet *i vakuum.* Rensning ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) ga (R)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (3,17 g, 64%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observert $[M+H]^+$ 188.

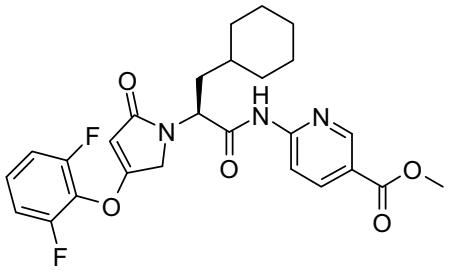
I en Parr risteflaske ble plassert (R)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (3,17 g, 16,95 mmol), 10% palladium på aktivert karbon (200 mg) og etanol (30 ml). Flasken ble deretter plassert on Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (R)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (2,60 g, 98%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_{11}N_3O_2$ $[M]^+$ 157, observert $[M+H]^+$ 158.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (som fremstilt i Eksempel 36, 200 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,33 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (R)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (103 mg, 0,66 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (215 mg, 1,64 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig

saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (140 mg, 51%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observert $[M+H]^+$ 505; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 1,30 (m, 6 H) 1,49 - 1,82 (m, 7 H) 3,19 - 3,33 (m, 2 H) 3,68 - 3,94 (m, 2 H) 4,09 (dd, *J* = 13,6, 3,9 Hz, 1 H) 4,27 (d, *J* = 18,9 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J* = 18,9 Hz, 1 H) 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 4,89 (dd, *J* = 10,4, 5,0 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,25 - 7,49 (m, 3 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 39

6-{(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionylamino}-nikotinsyre-metylester

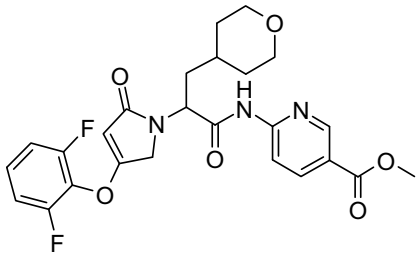


En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt i Eksempel 36, 90 mg, 0,25 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med bromtripyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat (138 mg, 0,30 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (95 mg, 0,74 mmol) og 6-aminonikotinsyre-metylester (45 mg, 0,30 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 6-{(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionylamino}-nikotinsyre-metylester (49 mg, 40%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{27}F_2N_3O_5$ $[M]^+$ 499, observert $[M+H]^+$ 500; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 - 1,35 (m, 6 H) 1,49 - 1,88 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,31 (d, *J* = 18,3 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J* = 18,3 Hz, 1 H)

5,03 (m, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 3 H) 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H) 8,28 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H).

Eksempel 40

6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester



En løsning av 2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (1,00 g, 3,66 mmol) i mettet metanolisk hydrogenklorid (30 ml) ble oppvarmet ved 50°C i 18 timer i et forseglet rør. Blandingen ble avkjølt til 25°C og løsningen ble konsentrert til tørrhet, hvilket gir 2-amino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester-hydroklorid (620 mg, 76%) som et hvitt, fast stoff.

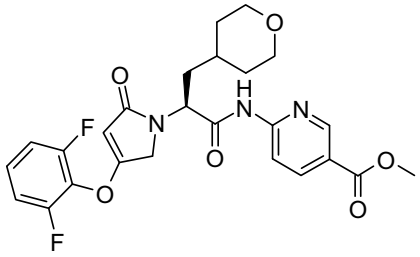
Til en omrørt blanding av 2-amino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester-hydroklorid (620 mg, 2,77 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,41 g, 3,15 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (410 mg, 3,15 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (som fremstilt i Eksempel 36, 810 mg, 2,52 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]—3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester (210 mg, 22%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{21}F_2NO_5$ $[M]^+$ 381, observert $[M+H]^+$ 382.

Til en omrørt blanding av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester (200 mg, 0,53 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (26 mg, 0,63 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (155 mg, 80%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{19}F_2NO_5$ $[M]^+$ 367, observert $[M+H]^+$ 368.

En løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (155 mg, 0,42 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med bromtripyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat (240 mg, 0,051 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (165 mg, 0,127 mmol) og 6-aminonikotinsyre-metylester (80 mg, 0,51 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester (110 mg, 55%), som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M]^+$ 501, observert $[M+H]^+$ 502; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,20 - 1,95 (m, 7 H) 3,11 - 3,32 (m, 2 H) 3,70 - 3,92 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,37 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,98 - 5,12 (m, 2 H) 7,30 - 7,51 (m, 3 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H) 8,28 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 11,33 (s, 1 H).

Eksempel 41

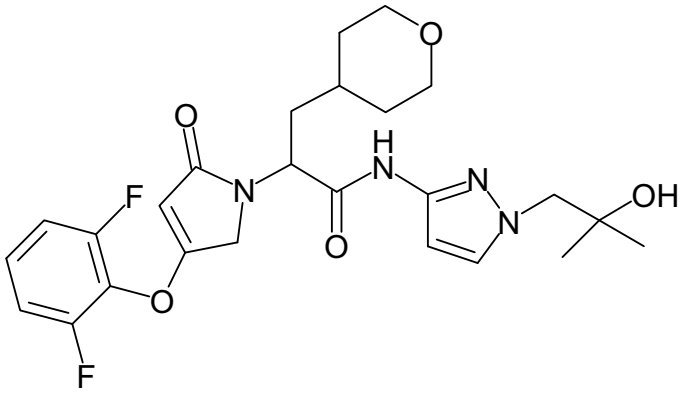
(S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester



Separasjon av enantiomerene til 6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester (som fremstilt i Eksempel 40) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC DAICEL OJ kolonne, 20% metanol som mobil fase modifier, 70 ml/min ga (S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester (29 mg) som et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M]^+$ 501, observert $[M+H]^+$ 502

Eksempel 42

2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid

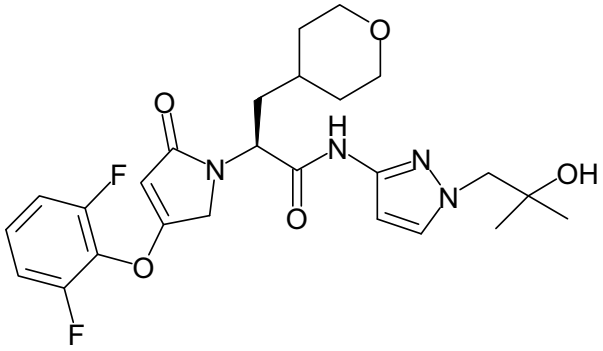


En løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (som fremstilt i Eksempel 40, 200 mg, 0,54 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (85 mg, 0,55 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (80 mg, 0,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 101 mg, 0,65 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket

over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (186 mg, 68%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observert $[M+H]^+$ 505 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,11 - 1,52 (m, 3 H) 1,52 - 1,74 (m, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 1 H) 3,07 - 3,32 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,33 (d, *J* = 19,0 Hz, 1 H) 4,65 (d, *J* = 19,0 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,26 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H).

Eksempel 43

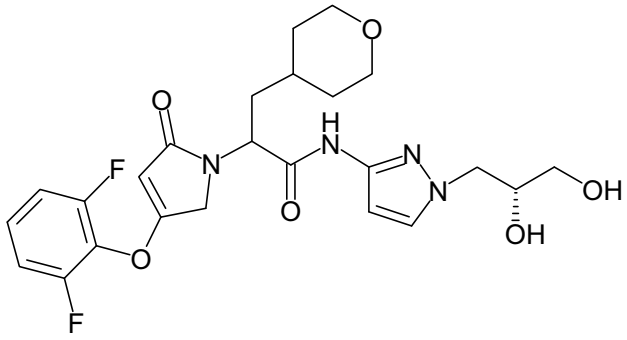
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



Separasjon av enantiomerene til 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (som fremstilt i Eksempel 42) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC DAICEL OD kolonne, 20% isopropanol som mobil fase modifikator, 200 ml/min ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (64 mg) som et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observert $[M+H]^+$ 505; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H) 1,04 (br. s., 3 H) 1,12 - 1,30 (m, 2 H) 1,34 (br. s., 1 H) 1,51 - 1,72 (m, 3 H) 1,71 - 1,89 (m, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 2 H) 3,66 - 3,85 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,31 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H) 4,50 - 4,73 (m, 2 H) 4,89 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 7,23 - 7,49 (m, 3 H) 7,52 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 44

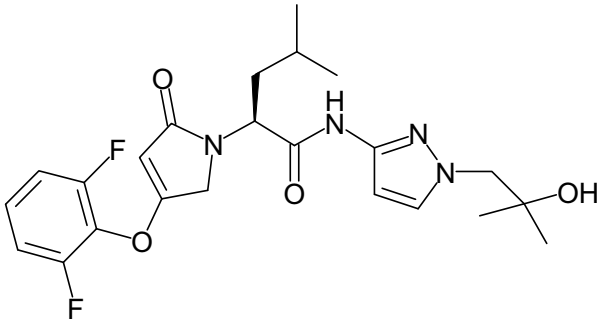
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



En løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (som fremstilt i Eksempel 40, 200 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,33 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (R)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (som fremstilt i Eksempel 38, 103 mg, 0,66 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (210 mg, 1,63 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (25 mg, 9%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{28}F_2N_4O_6$ $[M]^+$ 506, observert $[M+H]^+$ 507; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,47 (m, 3 H) 1,49 - 1,71 (m, 3 H) 1,71 - 1,86 (m, 1 H) 3,06 - 3,30 (m, 4 H) 3,67 - 3,90 (m, 4 H) 4,07 (dd, *J* = 13,6, 3,8 Hz, 1 H) 4,31 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,6, 4,7 Hz, 1 H) 4,93 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 7,26 - 7,49 (m, 3 H) 7,52 (br. s., 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 45

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



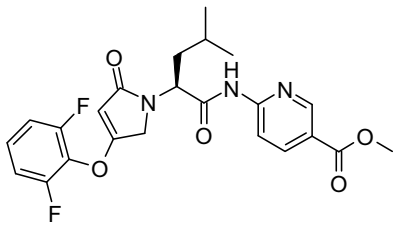
Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (1,25 g, 6,88 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (900 mg, 7,00 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (900 mg, 7,00 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (som fremstilt i Eksempel 36, 2,00 g, 6,25 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (900 mg, 42%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}F_2NO_4$ $[M]^+$ 339, observert $[M+H]^+$ 340.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (900 mg, 2,65 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (135 mg, 3,19 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (710 mg, 82%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{17}F_2NO_4$ $[M]^+$ 325, observert $[M+H]^+$ 326.

En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (100 mg, 0,31 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (48 mg, 0,31 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (45 mg, 0,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 60 mg, 0,37 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (56 mg, 39%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{28}F_2N_4O_4$ $[M]^+$ 462, observert $[M+H]^+$ 463; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,11 - 1,52 (m, 3 H) 1,52 - 1,74 (m, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 1 H) 3,07 - 3,32 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,33 (d, *J* = 19,0 Hz, 1 H) 4,65 (d, *J* = 19,0 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,26 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H).

Eksempel 46

6-{(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-nikotinsyre-metylester

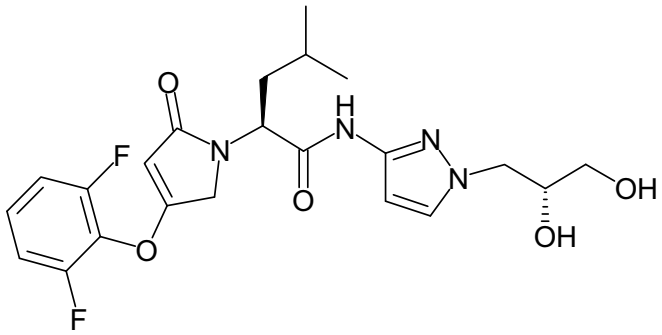


En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (som fremstilt i Eksempel 45, 200 mg, 0,62 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med bromtripyrrolidinofosfonium heksafluorfosfat (345 mg, 0,74 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (240 mg, 1,85 mmol) og 6-aminonikotinsyre-metylester (115 mg, 0,74 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og

tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 6-{(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-nikotinsyre-metylester (57 mg, 20%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{23}F_2N_3O_5$ $[M]^+$ 459, observert $[M+H]^+$ 460; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H) 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H) 1,39 - 1,74 (m, 2 H) 1,73 - 1,92 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,32 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,95 - 5,05 (m, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 7,25 - 7,53 (m, 3 H) 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 11,34 (s, 1 H).

Eksempel 47

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

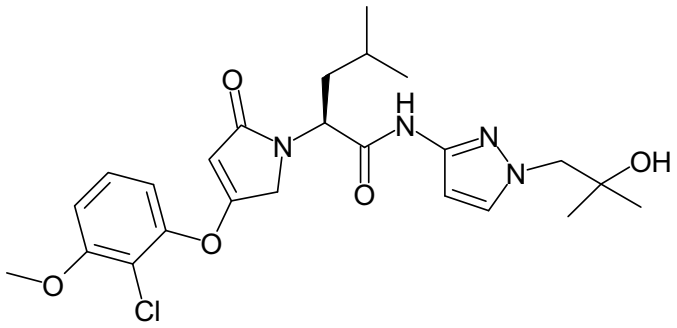


En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (som fremstilt i Eksempel 45, 200 mg, 0,62 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,37 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (R)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (som fremstilt i Eksempel 38, 116 mg, 0,74 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (240 mg, 1,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (120 mg, 42%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for

$C_{22}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 464, observert $[M+H]^+$ 465; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 1,34 - 1,85 (m, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 2 H) 3,64 - 3,94 (m, 2 H) 4,09 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1 H) 4,28 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H) 7,24 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 48

(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 2-klor-3-metoksyfenol (1,00 g, 6,31 mmol) og etyl-2-butynoat (1,42 g, 12,62 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (960 mg, 6,31 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 58%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}ClO_4$ $[M]^+$ 270, observert $[M+H]^+$ 271.

Til en omrørt blanding av 3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 3,70 mmol) oppløst i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,76 g, 4,07 mmol) og benzoylperoksid (0,10 g, 0,30 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash

Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,52 g, 84%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{14}BrClO_4$ $[M]^+$ 348, observert $[M+H]^+$ 349.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,86 g, 4,73 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (650 mg, 4,65 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (650 mg, 4,65 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,50 g, 4,30 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (540 mg, 34%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 367, observert $[M+H]^+$ 368.

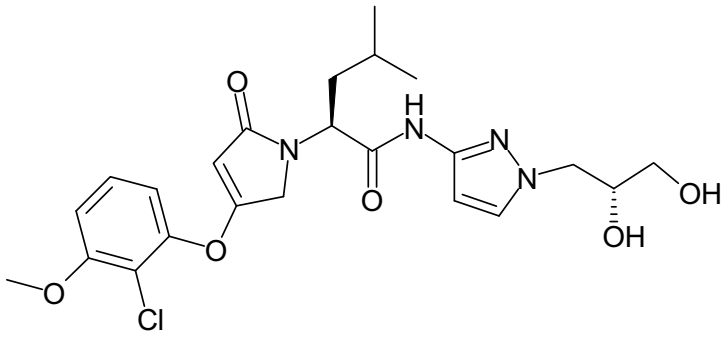
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (540 mg, 1,47 mmol) i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (75 mg, 1,76 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (435 mg, 84%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{20}ClNO_5$ $[M]^+$ 353, observert $[M+H]^+$ 354.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (200 mg, 0,57 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (96 mg, 0,62 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (80 mg, 0,60 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 105 mg, 0,68 mmol).

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (198 mg, 71%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 490, observert $[M+H]^+$ 491; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,19 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 49

(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av 3-nitro-1*H*-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 12,0 g, 106 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (150 ml) ble behandlet med *para*-toluensulfonsyre (S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metylester (25,5 g, 89,0 mmol) og kaliumkarbonat (24,5 g, 178 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 6 timer under nitrogen. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat, vasket med vann og en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat, filtrert, skyllet og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved ISCO flash kromatografi (128 g, 5-30% etylacetat/heksaner) ga 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1*H*-pyrazol (14,5 g, 73%) som en lysegul olje.

1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1H-pyrazol (14,5 g, 63,8 mmol) ble fortynnet i 60 ml etanol og 10% palladium på karbon (1,4 g) ble tilsatt. Blandingen ble hydrogenert i et Parr apparat ved 3,5 kg/cm2 i 16 timer. Blandingen ble filtrert og løsningsmidlet ble fjernet, hvilket gir produktet 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (12,4 g, 98%) som en blekgul olje. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observert $[M+H]^+$ 198. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,70 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,85 - 4,02 (m, 3 H), 4,28 (kin, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 5,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H).

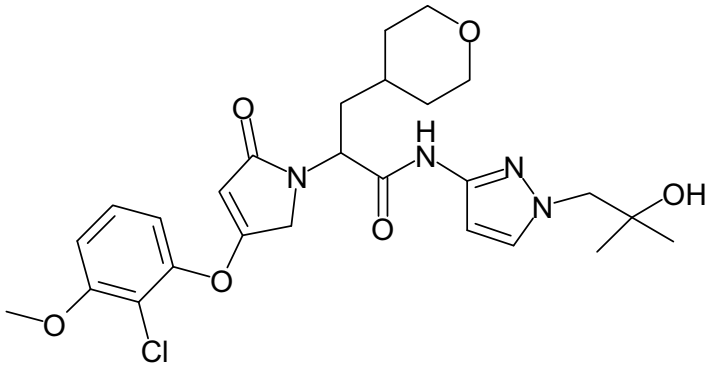
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (som fremstilt i Eksempel 48, 250 mg, 0,71 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (120 mg, 0,78 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (100 mg, 0,74 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (167 mg, 0,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (154 mg, 41%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observert $[M+H]^+$ 533.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (150 mg, 0,28 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (123 mg, 88%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 492, observert $[M+H]^+$ 493; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H) 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 1 H) 1,50 - 1,66 (m, 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 1 H) 3,18 - 3,42 (m, 2 H) 3,69 - 3,89

(m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 (dd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,71 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 6,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 50

2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



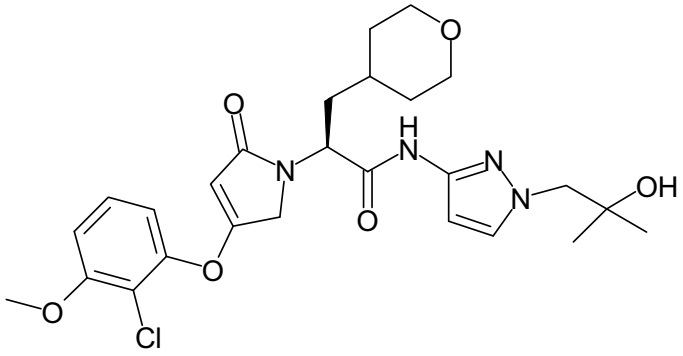
Til en omrørt blanding av 2-amino-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester-hydroklorid (0,90 g, 4,73 mmol) oppløst i acetonitril (15 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (600 mg, 4,65 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (600 mg, 4,65 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som Eksempel 48, 1,30 g, 3,73 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester (620 mg, 40%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{24}ClNO_6$ $[M]^+$ 409, observert $[M+H]^+$ 410.

Til en omrørt blanding av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre-metylester (615 mg, 1,50 mmol) i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (76 mg, 1,80 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (465 mg, 78%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}ClNO_6$ $[M]^+$ 395, observert $[M+H]^+$ 396.

En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (200 mg, 0,51 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (86 mg, 0,56 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 94 mg, 0,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (166 mg, 62%), som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observert $[M+H]^+$ 533; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,13 - 1,30 (m, 2 H), 1,37 (br. s., 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 3 H), 1,72 - 1,87 (m, 1 H), 3,13 - 3,31 (m, 2 H), 3,74 - 3,87 (m, 2 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,24 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,92 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 51

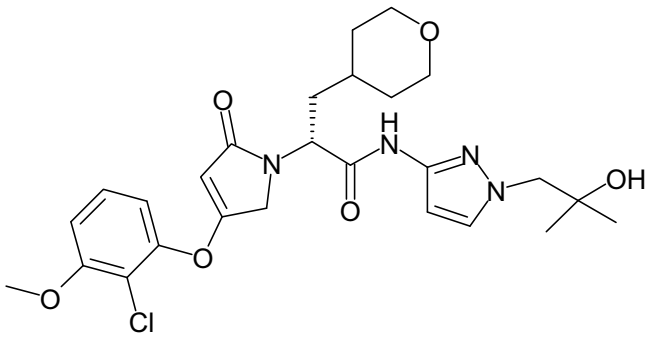
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



Separasjon av enantiomerene til 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (som fremstilt i Eksempel 50) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC KROMASIL OD kolonne, 20% metanol som mobil fase modifier, 70 ml/min ga (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (60 mg) som et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observert $[M+H]^+$ 533.

Eksempel 52

(R)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid

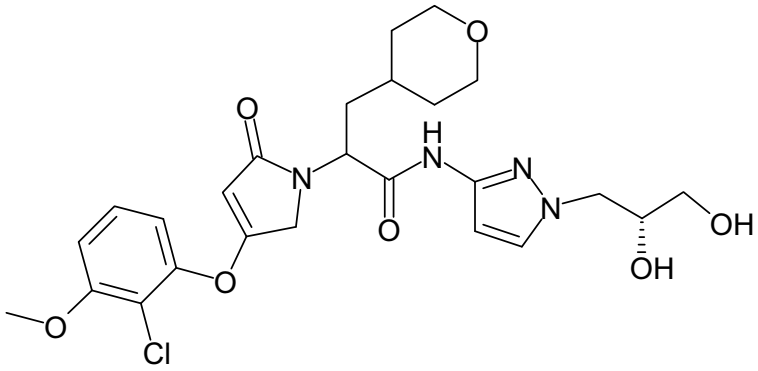


Separasjon av enantiomerene til 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid via superkritisk fluid kromatografi på en SFC KROMASIL OD kolonne, 20% metanol som mobil fase modifier, 70 ml/min ga (R)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (45 mg) som

et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observert $[M+H]^+$ 533.

Eksempel 53

2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



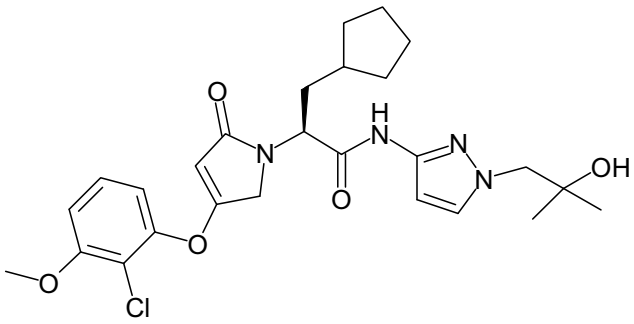
En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionsyre (som fremstilt i Eksempel 50, 200 mg, 0,51 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (86 mg, 0,56 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i Eksempel 49, 120 mg, 0,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (285 mg, 98%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{35}ClN_4O_7$ $[M]^+$ 574 observert $[M+H]^+$ 575.

En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (285 mg, 0,50 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig vandig saltsyreløsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket

med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (87 mg, 33%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_7$ $[M]^+$ 534, observert $[M+H]^+$ 535; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 7,54 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 4,88 - 4,93 (m, 1 H), 4,93 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, *J* = 18,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J* = 18,8 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 13,5, 3,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,72 - 3,90 (m, 4 H), 3,14 - 3,32 (m, 4 H), 1,73 - 1,85 (m, 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 3 H), 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 1,14 - 1,32 (m, 2 H).

Eksempel 54

(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (fremstilt i Eksempel 1, 980 mg, 4,73 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,60 g, 4,65 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (600 mg, 4,65 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (som fremstilt i Eksempel 48, 1,50 g, 4,30 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi

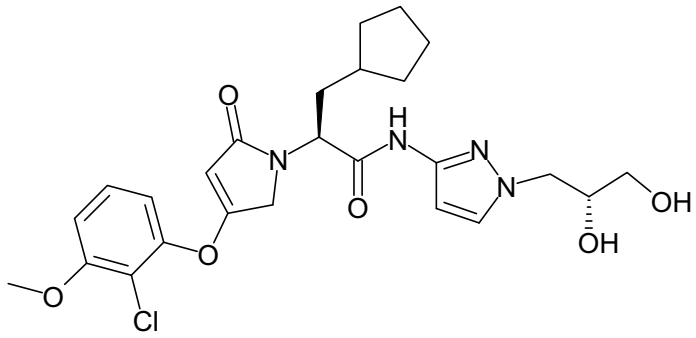
(Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester (1,02 g, 60%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{24}ClNO_5$ $[M]^+$ 393, observert $[M+H]^+$ 394.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester (1,0 g, 2,54 mmol) i tetrahydrofuran (9 ml) og vann (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,13 g, 3,05 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-propionsyre (850 mg, 88%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 379, observert $[M+H]^+$ 380.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-propionsyre (200 mg, 0,53 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (90 mg, 0,58 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (75 mg, 0,55 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 94 mg, 0,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (147 mg, 54%) som et lysegult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,08 - 1,95 (m, 11 H) 3,89 (br. s., 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,81 - 4,87 (m, 1 H) 6,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 55

(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



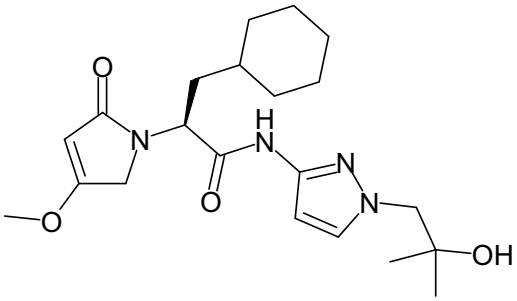
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-propionsyre (som fremstilt i Eksempel 54, 200 mg, 0,53 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (90 mg, 0,58 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (75 mg, 0,55 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 125 mg, 0,63 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-propionamid (207 mg, 70%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{35}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 558 observert $[M+H]^+$ 559.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-propionamid (205 mg, 0,37 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (162 mg, 85%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 518, observert $[M+H]^+$ 519; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 1,20 (m, 1 H) 1,20 - 1,37 (m, 1 H) 1,38 -

1,93 (m, 9 H) 3,20 - 3,33 (m, 2 H) 3,69 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,72 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 4,77 - 4,86 (m, 1 H) 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 6,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 56

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



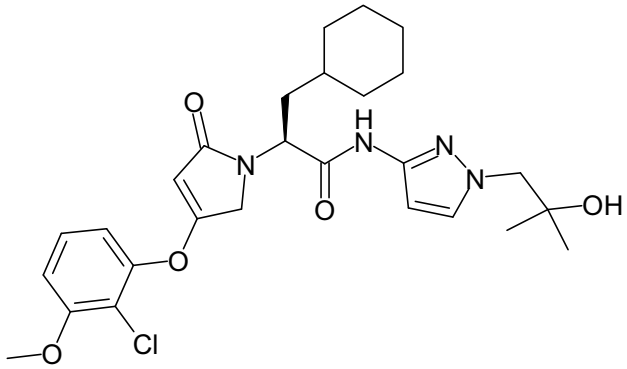
En suspensjon av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (3,91 g, 17,63 mmol) i acetonitril (10 ml) ble behandlet med trietylamin (2,5 ml, 17,93 mmol). Blandingen ble deretter oppvarmet til 60°C og holdt ved denne temperatur i 0,25 timer. Deretter ble ytterligere trietylamin (2,0 ml, 14,35 mmol) tilsatt dråpevis fulgt av metyl-4-klor-3-metoksy-(E)-2-butenoat (2,32 g, 14,1 mmol) i acetonitril (10 ml). Blandingen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i et forhånds-oppvarmet olje bad holdt ved 100°C i 3 timer, under nitrogen. Blandingen ble avkjølt til 0°C og det utfeldte trietylammonium hydroklorid filtrert fra. Etter vandig syreopparbeidelse ble råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (950 mg, 19%) som lysegul olje.

En løsning inneholdende (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (160 mg, 0,57 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (26 mg, 1,08 mmol) i vann (3 ml). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2,5 timer. Blandingen ble deretter surgjort med 2N vandig saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert., hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (145 mg, 95%) som et gråhvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (138 mg, 0,52 mmol), 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 98 mg, 0,63 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (326 mg, 0,75 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (200 mg, 1,54 mmol) i diklormetan (10 ml) ble omrørt i 18 timer under nitrogen ved 23°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g silikagel; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (123 mg, 59%) som et hvitt skum, : LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observert $[M+H]^+$ 405; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,31 (m, 7 H) 1,15 (s, 6 H) 1,55 - 1,77 (m, 5 H) 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,05 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H) 4,92 (dd, *J* = 9,5, 5,9 Hz, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 6,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 8,72 (br. s., 1 H).

Eksempel 57

(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av natriummetall (340 mg, 14,81 mmol) oppløst i etanol (20 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt 2-klor-3-metoksy fenol (2,16 g, 13,37 mmol) og 3-klor-but-2-ensyre-etylester (2,2 g, 13,37 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble etanolen fjernet *i vakuum* og vann (50 ml) ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). Overskudd av fenol ble fjernet ved vasking av de samlede etylacetatfaser med 5% løsning av natriumhydroksid (2 x 50 ml). Etylacetat-løsningen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert og

det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,61 g, 44,5%) som en klar olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{16}ClO_4$ $[M]^+$ 270, observert $[M+H]^+$ 271.

Til en omrørt blanding av 3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,52 g, 5,6 mmol) oppløst i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1,7 g, 9,44 mmol) og benzoylperoksid (0,26 g, 0,77 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,6 g, 81%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}BrClO_4$ $[M]^+$ 349, observert $[M+H]^+$ 350.

En løsning av (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-cykloheksyl-propionsyre (2,0 g, 7,4 mmol) i diklormetan (25 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (1,16 g, 7,44 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (1,05 g, 7,74 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 1,26 g, 8,11 mmol) tilsatt og blandingen omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, {(S)-2-cykloheksyl-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-etyl}-karbaminsyre *t*-butylester (610 mg, 20%) som et hvitt, fast stoff.

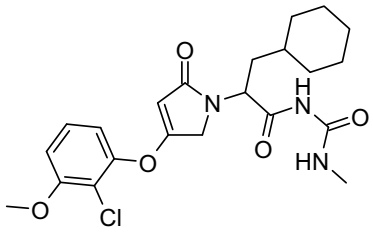
En løsning av {(S)-2-cykloheksyl-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-etyl}-karbaminsyre *t*-butylester (0,61 g 1,5 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 time og konsentrert, hvilket gir (S)-2-amino-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid trifluoracetat (630 mg, 100%) som et hvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid trifluoracetat (96 mg 0,30 mmol) i acetonitril (8 ml) ble tilbakeløpskokt med trietylamin (34 mg, 0,34 mmol) i 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og utfelt trietyl ammoniumtrifluoracetat ble filtrert fra og

løsningen ble overført til et mikrobølge reaksjonskar. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (99 mg, 0,28 mmol) og oppvarmet i Emery Reaction Optimizer mikrobølgereaktor ved 140°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og fortynnet med diklormetan. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (37 mg, 25%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{35}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,2369, observert 531,2369; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,22 (m, 4 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,49 - 1,88 (m, 9 H) 3,89 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,18 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 4,86 - 4,95 (m, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 58

1-{2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionyl}-3-metyl-urinstoff

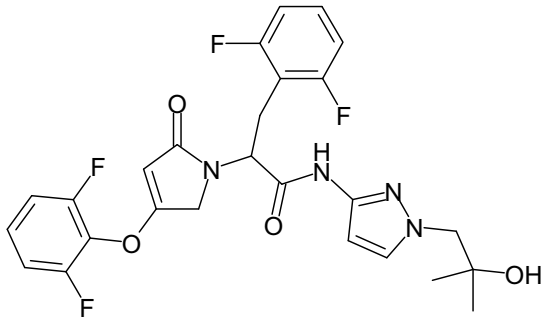


En løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (144 mg, 0,64 mmol) i acetonitril (6 ml) ble tilbakeløpskokt med trietylamin (136 mg, 1,34 mmol) i 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og utfelt trietylammoniumhydroklorid ble filtrert fra. Acetonitrilløsningen ble deretter overført til the Emry Optimizer mikrobølge reaksjonskar og 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt i Eksempel 57, 206 mg, 0,58 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 140°C, i 1,75 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 60% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (63 mg, 27%) som en lett oransje olje.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (63 mg, 0,15 mmol) i metanol (2 ml) ble oppvarmet i en Emry Optimized mikrobølgereaktor ved 140°C i 2 timer, i nærvær av N-metylurea (33 mg, 0,46 mmol) og en 8% magnesium metoksidløsning i metanol (6 ml, 490 mg, 0,45 mmol). Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 1-{2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionyl}-3-metyl-urinstoff (6 mg, 9%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{28}ClN_3O_5$ $[M+H]^+$ 450,1790, observert 450,2153; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,76 - 1,96 (m, 13 H) 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,09 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,31 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 6,25 (br. s., 1 H) 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H).

Eksempel 59

2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 2-amino-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionsyre-etylester (0,26 g, 1,02 mmol) oppløst i acetonitril (5 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (280 mg, 2,14 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (600 mg, 4,65 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 100°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (som fremstilt i Eksempel 36, 300 mg, 0,93 mmol) i acetonitril (5 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep

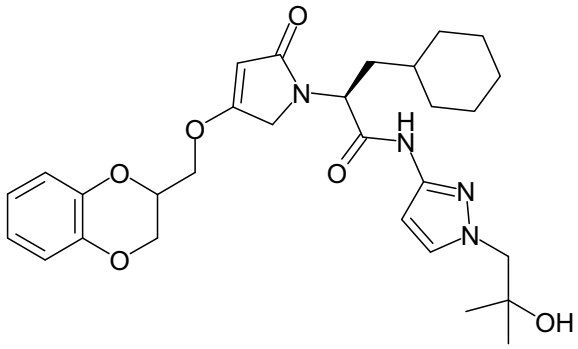
Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionsyre-etylester (110 mg, 28%) som en oransjerød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{15}F_4NO_4$ $[M]^+$ 409, observert $[M+H]^+$ 410.

En løsning inneholdende 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionsyre-etylester (96 mg, 0,23 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (12 mg, 0,27 mmol) i vann (2 ml). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer og deretter surgjort med 2N vandig saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, hvilket gir 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionsyre (90 mg, 100%) som et gråhvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{13}F_4NO_4$ $[M]^+$ 395, observert $[M+H]^+$ 396 .

En løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionsyre (86 mg, 0,21 mmol), 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 39,7 mg, 0,26 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (105 mg, 0,23 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (83 mg, 0,64 mmol) i diklormetan (6 ml) ble omrørt i 18 timer under nitrogen ved 23°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g silikagel; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (48 mg, 42%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$ $[M+H]^+$ 533,1807, observert 533,1807; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 3,05 - 3,28 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,38 (br. s., 2 H) 4,67 (s, 1 H) 4,97 (s, 1 H) 5,00 - 5,10 (m, 1 H) 6,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 6,95 - 7,09 (m, 2 H) 7,22 - 7,50 (m, 4 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 60

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-metanol (1,01 g, 5,90 mmol) og etyl-2-butynoat (820 mg, 7,08 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt tri-n-butylfosfin (0,25 g, 1,18 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-but-2-ensyre-etylester (660 mg, 40%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{18}O_5$ $[M]^+$ 278, observert $[M+H]^+$ 279.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-but-2-ensyre-etylester (0,66 g, 2,33 mmol) oppløst i karbontetraklorid (10 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,63 g, 3,50 mmol) og benzoylperoksid (0,11 g, 0,35 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig blandingen omrørt ved tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter ble plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-but-2-ensyre-etylester (650 mg, 78%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{17}BrO_5$ $[M]^+$ 357, observert 358 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (430 mg, 1,9 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (260 mg, 2,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 100°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (260 mg, 2,0 mmol) og acetonitril (10 ml) og oppvarmet til 100°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-but-2-ensyre-etylester (650 mg, 1,72 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt

natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (250 mg, 35%) som en lett oransje olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}NO_6$ $[M]^+$ 415, observert $[M+H]^+$ 416.

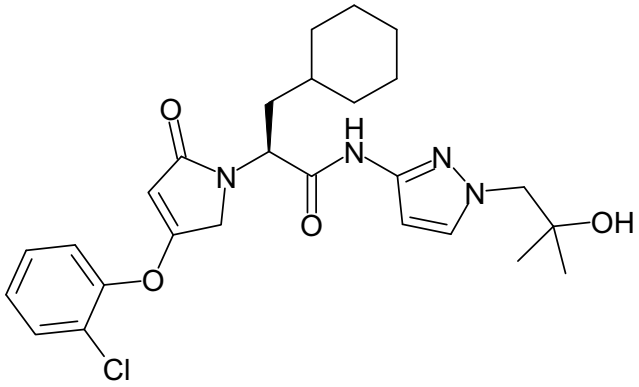
Til en blanding av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0,25 g, 0,58 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) og ble tilsatt litiumhydroksid (0,029 g, 0,7 mmol) i vann (1 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (151 mg, 64%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}NO_6$ $[M]^+$ 401, observert $[M+H]^+$ 402.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (151 mg, 0,55 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (63 mg, 0,39 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (52 mg, 0,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 67 mg, 0,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset på Gilson HPLC system (C18 kolonne, 10-99% acetonitril/vann gradient), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (47 mg, 24%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{38}N_4O_6$ $[M+H]^+$539,2864, observert 539,2865; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 – 0,99 (m, 2 H) 1,05 (s, 3 H) 1,07-1,30 (m, 4 H) 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 3,98 (dd, *J* = 18,1, 4,0 Hz, 1 H) 4,09 (dd, *J* = 11,3, 7,5 Hz, 1 H) 4,18 – 4,34 (m, 2 H)

4,34 - 4,45 (m, 1 H) 4,53 – 4,63 (m, 1 H) 4,67 (s, 1H) 4,86 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H) 5,25 (s, 1H) 6,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,79 - 6,99 (m, 4H) 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

Eksempel 61

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 2-klorfenol (3,03 g, 23,36 mmol) og etyl-2-butynoat (5,3 g, 46,72 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-en (3,6 g, 1,18 mmol). Blandingen ble oppvarmet i et forseglet rør ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 30% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,69 g, 23,9%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{13}ClO_3$ $[M]^+$ 240, observert $[M+H]^+$ 241.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,62 g, 10,78 mmol) oppløst i karbontetraklorid (25 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,3 g, 18,33 mmol) og benzoylperoksid (0,56 g, 1,61 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 0% til 30% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,39 g, 98%) som en fargeløs olje.

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (670 mg, 3 mmol) oppløst i acetonitril (15 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (400 mg, 3,1 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 105°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (400 mg, 3,1 mmol) og oppvarmet til 105°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (900 mg, 2,70 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 105°C og omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (640 mg, 62%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{24}ClNO_4$ $[M]^+$ 377, observert $[M+H]^+$ 378.

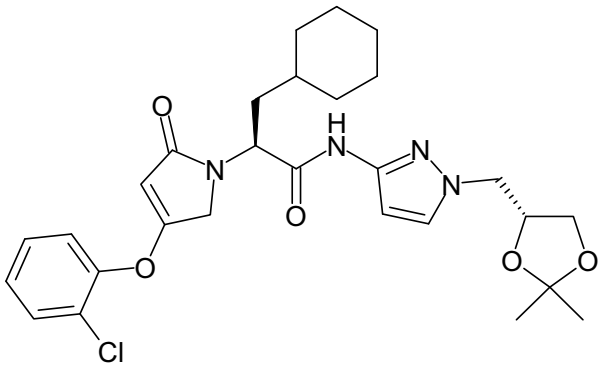
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (0,63 g, 1,63 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,083 g, 1,96 mmol) i vann (8 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med diklormetan. De samlede diklormetanfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (525 mg, 88%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}ClNO_4$ $[M]^+$ 363, observert $[M+H]^+$ 364.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (152 mg, 0,41 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (71 mg, 0,45 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (59 mg, 0,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 78 mg, 0,49 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO

flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (139 mg, 68%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 501,2263, observert 501,2263; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (s, 2 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07 - 1,33 (m, 4 H), 1,53 - 1,84 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,47 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 62

((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid

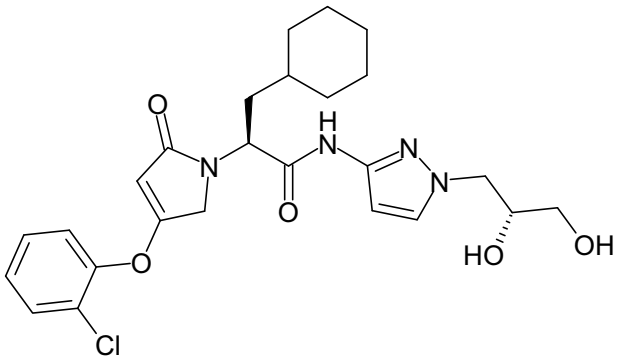


En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 61, 237 mg, 0,64 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (111 mg, 0,70 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (97 mg, 0,70 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 156 mg, 0,77 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, ((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (215 mg,

62%) som et dunaktig hvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{35}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 543,2269, observert 543,2266; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (br. s., 2 H), 1,01 - 1,21 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,53 - 1,86 (m, 7 H), 3,73 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 3,93 - 4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (kin, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 63

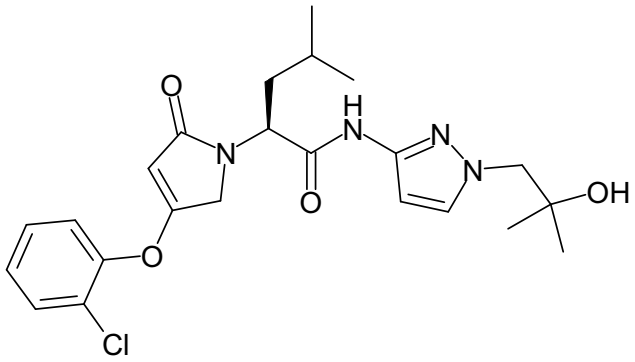
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av ((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt i Eksempel 62, 201 mg, 0,37 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med 1N vandig saltsyre (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (60 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter konsentrasjon ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid (153 mg, 83%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$, $[M+H]^+$ 503,2056 observert 503,2056; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 1,02 (m, 2 H), 1,02 - 1,29 (m, 4 H), 1,52 - 1,83 (m, 7 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 64

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av L-leucin metylester-hydroklorid (1,26 g, 6,8 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (950 mg, 7,05 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 105°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (950 mg, 7,05 mmol) og oppvarmet til 105°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 2,05 g, 6,17 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 105°C og omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N vandig saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,19 g, 57%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{20}ClNO_4$ $[M]^+$ 337, observert $[M+H]^+$ 338.

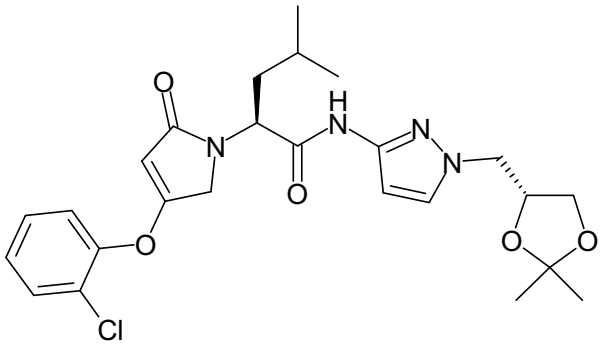
Til en omrørt blanding av ((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,18 g, 3,40 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (173 mg, 4,09 mmol) i vann (5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N vandig saltsyre og ekstrahert med diklormetan. De samlede diklormetan fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-

metyl-pentansyre (993 mg, 90%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{18}ClNO_4$ $[M]^+$ 323, observert $[M+H]^+$ 324.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (115 mg, 0,35 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (61 mg, 0,38 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (53 mg, 0,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,5 time fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 78 mg, 0,49 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (81 mg, 50%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 461,1950, observert 461,1951; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 65

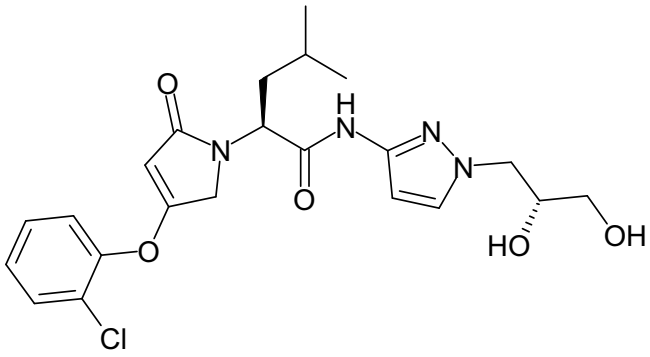
((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 507 mg, 1,53 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (267 mg, 1,68 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (232 mg, 1,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,5 time fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 374 mg, 1,84 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, ((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (376 mg, 49%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 503,2056, observert 503,2056; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 66

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Metode A

En løsning av ((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-

amid (som fremstilt i Eksempel 65, 354 mg, 0,68 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med 1N vandig saltsyre (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (60 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (153 mg, 83%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ 463,1743 $[M+H]^+$ observert 463,1744; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,16 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (m, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Metode B

Til en løsning av 2-klorfenol (3186 g, 24,78 mol) i tetrahydrofuran (14000 ml) ved 12°C ble tilsatt en 20% kalium *t*-butoksid løsning i tetrahydrofuran (8150 ml, 13,48 mol) over 45 min under opprettholdelse av en indre temperatur mellom 12-17°C. Løsningen ble oppvarmet til 22°C og omrørt i 1 time før etyl 2-butynoat (1400 g, 12,48 mol) ble tilsatt i én porsjon. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 40°C og omrørt i 19,75 timer. Reaksjonsblandingen ble overført til en ekstraktor og fortynnet med metyl *t*-butyleter (21 L) og en vandig 1N vandig natriumhydroksid-løsning (14 L). Blandingen ble omrørt og separert og den organiske fasen vasket med en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (14 L). De vandige fasene ble kombinert og ekstrahert med metyl *t*-butyleter (10 L). Den organiske fasen ble vasket med en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (7 L). De kombinerte organiske faser ble vasket med en 20% natriumklorid-løsning (14 L). Løsningen ble inndampet, hvilket gir (E)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (96,9% ren ved HPLC, 3134 g, 101%) som en lysegul olje.

Til en løsning av (E)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1880 g, 7,82 mol) i diklormetan (18,6 L) ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1490 g, 8,29 mol) og 2,2'-azobis(2,4-dimetylvaleronitril) (47 g, 0,188 mol) og den resulterende løsningen oppvarmet til tilbakeløp i 23 timer. Den lett gule løsningen ble avkjølt til romtemperatur og overført til en ekstraktor før vann (19 L) ble tilsatt. Tofaseblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble separert og den organiske fasen vasket med en 20% natriumklorid-løsning (19 L). Løsningen ble

inndampet, hvilket gir (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (87,8% ren ved HPLC, 2824 g, 99%) som en rød olje.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydrokloridsalt (152,6 g, 0,840 mol) i denaturert etanol (200 proof, 2500 ml) ble tilsatt natriumbikarbonat (115,3 g, 1,37 mol) ved romtemperatur og den resulterende blandingen omrørt i 15 min. Til denne blandingen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (87,7% ren ved HPLC, 200 g, 0,549 mol). Den resulterende uklare løsningen ble oppvarmet til tilbakeløp og ca. 500 ml av løsningsmiddel fjernet via en Dean Stark felle før tilbakeløp ble fortsatt natten over. Til denne løsningen ble tilsatt iseddik (200 ml) og løsningen ble oppvarmet til tilbakeløp i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og metyl *t*-butyleter (2,7 L) og vann (2 L) ble tilsatt. Blandingen ble separert og den organiske fasen vasket med en 20% natriumklorid-løsning (2 L). Løsningen ble inndampet, residuet behandlet med toluen (2 L) og igjen inndampet, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (83,3% ren ved HPLC, 273 g) som en mørk oransje olje.

Til en omrørt blanding av rå (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (273 g, 0,512 mol, 83% ren) i 2-metyltetrahydrofuran (1030 ml) ble tilsatt 2N natriumhydroksid (308 ml, 616 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved 21-26°C i 20 min. Til denne blandingen ble tilsatt 2N natriumhydroksid (265 ml, 530 mmol) og den resulterende blandingen omrørt kraftig i 2,5 timer. Blandingen ble fortynnet med vann (500 ml) og metyl *t*-butyleter (300 ml) og omrørt i 10 min. Den vandige fasen ble surgjort med 2N saltsyre (60,0 ml, 120 mmol) (pH=3) og ekstrahert med etylacetat (300 ml). Den organiske fasen ble separert og vasket med en natriumhydroksid-løsning (1N, 200 ml). De kombinerte vandige faser ble vasket med metyl *t*-butyleter (500 ml). Den vandige fasen ble avkjølt til 15°C før et saltsyreløsning (6N, 210 ml) ble tilsatt over 20 min under opprettholdelse av en temperatur på 15-19°C inntil en pH på 2,6 ble oppnådd. Til denne løsningen ble tilsatt diklormetan (1000 ml) og blandingen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (300 ml). Diklormetanfasene ble kombinert og vasket med en vandig 20% natriumklorid-løsning (200 ml). Løsningen ble inndampet og residuet suspendert i maursyre (1272 ml). Blandingen ble langsomt omrørt inntil en løsning ble oppnådd før vann (1330 ml) og podekrystaller (1 g) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Blandingen ble avkjølt til 5°C, filtrert og filterkaken vasket med vann og tørket under vakuum, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (111 g, 56,9%) som et beige, fast stoff.

Til en omrørt blanding av 3-aminopyrazol (5,00 g, 60,2 mmol) oppløst i *N,N*-dimetylformamid (75 ml) ble tilsatt ftalsyreanhydrid (8,91 g, 60,2 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 125°C i 24 timer. Etter avkjøling til 25°C ble vann (100 ml) tilsatt, som resulterte i utfelling. Den hvite suspensjon ble avkjølt (-5°C) og omrørt i 30 min. Påfølgende filtrering, vasking med vann og sugetørking ga 2-(1H-pyrazol-3-yl)-isoindol-1,3-dion (9,36 g, 73,0%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{11}H_7N_3O_2$ $[M]^+$ 213, observert $[M+H]^+$ 214.

Til en løsning av ((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-metanol (60,00 g, 454,0 mmol) og 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (63,67 g, 567,6 mmol) i etylacetat 600 ml) ved 15°C ble tilsatt 4-klorbenzensulfonylklorid (100,6 g, 476,7 mmol) og den resulterende uklare løsningen omrørt i 2 timer før oppvarming til romtemperatur. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer før kaldt vann (300 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med heptan (600 ml) og Den organiske fasen ble separert og vasket med vann (3 x 600 ml). Blandingen ble konsentrert under vakuum for å gi en gul olje som ble behandlet med heptan (200 ml). Blandingen ble konsentrert for å fjerne eventuell gjenværende etylacetat og heptan (500 ml) ble tilsatt én gang mer for å fremkalle krystallisering. Den tykke hvite suspensjon ble filtrert, vasket med heptan og sugetørket for å gi 4-klor-benzensulfonsyre (S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetylester (129,93 g, 93,3%, 98,9% ren HPLC, 99,89% e.e) som et hvitt, fast stoff.

En blanding av 2-(1H-pyrazol-3-yl)-isoindol-1,3-dion (5,00 g, 23,5 mmol), 4-klor-benzensulfonsyre (S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metylester (8,00 g, 26,1 mmol) og natrium *t*-butoksid (2,78 g, 28,9 mmol) i 1,4-dioksan (50 ml) ble tilbakeløpskokt (103°C) i 24 timer. Etter avkjøling til 25°C ble vann (55 ml) tilsatt. Blandingen ble uklar og krystallisering ble observert. Deretter ble vann (50 ml) langsomt tilsatt over 30 min. Påfølgende filtrering, vasking med vann og sugetørking ga 2-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-isoindol-1,3-dion (5,69 g, 74,1%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{17}N_3O_4$ $[M]^+$ 327, observert $[M+H]^+$328.

En suspensjon av 2-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-isoindol-1,3-dion (5,00 g, 15,3 mmol) i metyl *t*-butyleter (50 ml) og etanol (30 ml) ble avkjølt i et isvannbad og 33 vekt.% metylamin i etanol (20,0 ml, 161 mmol) ble tilsatt. Etter 30 min ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Heptan (50 ml) ble tilsatt og blandingen ble avkjølt (-20°C) i 30 min. De resulterende faste stoffer ble fjernet ved filtrering og skyllet med heptan. Filtratet ble delvis konsentrert til et volum på ~50 ml. De resulterende faste stoffer ble fjernet ved

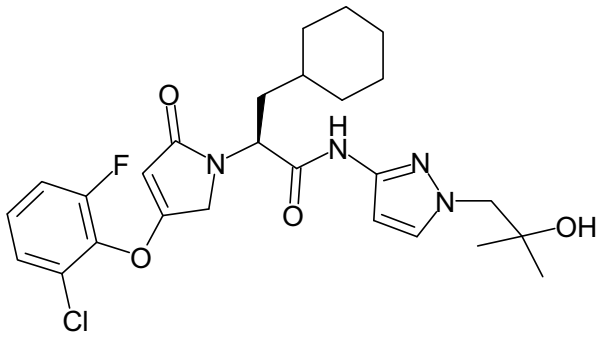
filtrering og skyllet med metyl *t*-butyleter og heptan. Etter konsentrasjon av filtratet til tørrhet ble en gul olje oppnådd, som deretter ble oppløst i metyl *t*-butyleter (15 ml) og avkjølt (-20°C) i 30 min. Tilsetning av podekrystaller og skraping med en spatel initierte krystallisering av produktet. Heptan (30 ml) ble tilsatt og suspensjonen ble avkjølt (-20°C) i 30 min. Påfølgende filtrering, vasking med heptan og sugetørking ga 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (2,85 g, 94,6%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observert $[M+H]^+$198.

En omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,00 g, 3,09 mmol), 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (768 mg, 3,89 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (2,10 ml, 11,9 mmol) i etylacetat (8 ml) ble avkjølt i et isvannbad og 50 vekt.% 1-propanfosfonsyre syklisk anhydrid i etylacetat (6,95 ml, 11,7 mmol) ble tilsatt. Etter 1 time ble vann (20 ml) tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 25°C. Den organiske fasen ble separert og vasket med 1N natriumhydroksid (15 ml x 2), saltvann (15 ml) og deretter vann (15 ml). Konsentrasjon av den organiske fasen ga 1,60 g av et blekgult skum, som ble oppløst i metyl *t*-butyleter (5 ml) under oppvarmning til 50°C. Heptan (5 ml) ble langsomt satt til den varme løsningen hvilket resulterer i et hvitt presipitat. Blandingen ble avkjølt til 25°C og heptan (5 ml) ble tilsatt. Etter avkjøling i et isvannbad i 30 min ble det resulterende faste stoffet oppsamlet ved filtrering, vasket med heptan:metyl *t*-butyleter (2:1) og sugetørket, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (1,42 g, 91,4%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 502, observert $[M+H]^+$ 503.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (1,00 g, 1,99 mmol) i 2-propanol (4 ml) ble tilsatt 2N saltsyre (4,00 ml, 8,00 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C. Vann (4 ml) ble tilsatt og blandingen ble grundig ekstrahert med metyl *t*-butyleter (30 ml). Den organiske fasen ble separert og vasket med 1N natriumhydroksid (20 ml) og deretter saltvann (20 ml). Konsentrasjon av den organiske fasen ga et hvitt skum. Skummet ble hakket opp med en spatel, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (890 mg, 96,7%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 462, $[M+H]^+$ observert 463.

Eksempel 67

(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 2-klor-6-fluor-fenol (2,92 g, 20,0 mmol) og etyl-2-butynoat (4,37 g, 38,90 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (3,04 g, 20,0 mmol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,70 g, 71%) som en fargeløs olje: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,94 - 4,25 (m, 2 H), 4,81 (br. s., 1 H), 7,02 - 7,21 (m, 3 H).

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,70 g, 14,34 mmol) oppløst i karbontetraklorid (70 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,66 g, 17,20 mmol) og benzoylperoksid (500 mg, 2,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,95 g, 61%) som en gul olje: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 7,09 - 7,31 (m, 3 H).

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (2,14 g, 9,60 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (1,0 g, 9,80 mmol). Etter at tilsetningen var

fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (1,0 g, 9,80 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,95 g, 8,80 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (800 mg, 24%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}ClFNO_4$ $[M]^+$ 395, observert $[M+H]^+$ 396.

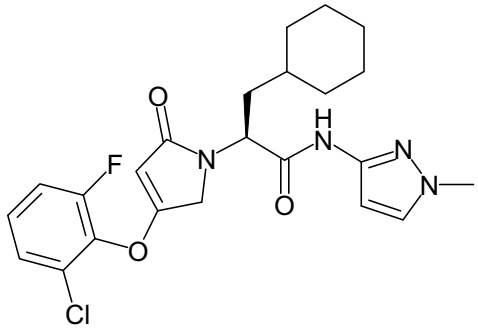
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (800 mg, 2,00 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (8,0 ml, 4,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene ble separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (740 mg, 97%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{21}ClFNO_4$ $[M]^+$ 381, observert $[M+H]^+$ 382.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (154 mg, 0,40 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 75 mg, 0,48 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (424 mg, 0,96 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (129 mg, 1,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir **(**S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid(85 mg, 41%) som et hvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 0,75 - 1,32 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,51 - 1,84 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,24 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{32}ClFN_4O_4$ $[M+H]^+$ 519,2169, observert 519,2169 .

Eksempel 68

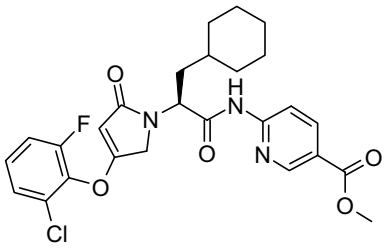
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 67, 125 mg, 0,33 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (40 mg, 0,40 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (300 mg, 0,67 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (85 mg, 0,65 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid (68 mg, 45%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,60 - 1,36 (m, 6 H) 1,42 - 1,91 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 4,25 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,90 (dd, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,38 - 7,54 (m, 3 H) 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3$ $[M+Na]^+$ 483,1569, observert 483,1568 .

Eksempel 69

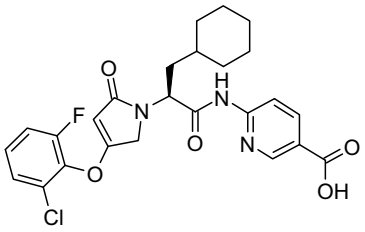
6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 67, 206 mg, 0,54 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med 6-amino-nikotinsyre-metylester (110 mg, 0,72 mmol), bromtripyrrolidinofosfonium heksafluorfosfat (503 mg, 1,1 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (150 mg, 1,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester (90 mg, 33%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,36 (m, 6 H) 1,40 - 1,92 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,29 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 7,30 - 7,61 (m, 3 H) 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{27}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 516,1696, observert 516,1696 .

Eksempel 70

6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre

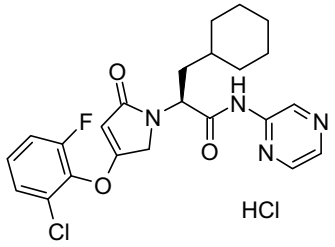


Til en magnetisk omrørt blanding av 6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester

(fremstilt som i Eksempel 69, 80 mg, 0,16 mmol) i tetrahydrofuran (3,0 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (1,0 ml, 0,5 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med 1N vandig saltsyre, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Råproduktet ble omkrystallisert fra etylacetat, hvilket gir 6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre (10 mg, 13%) som et hvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 1,42 (m, 6 H) 1,41 - 1,90 (m, 7 H) 4,28 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 7,31 - 7,57 (m, 3 H) 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,25 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 11,26 (s, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{25}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 502,1540, observert 502,1537 .

Eksempel 71

(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-pyrazin-2-yl-propionamidhydroklorid

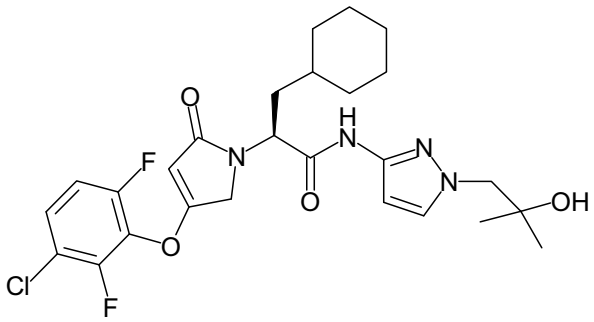


En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 67, 200 mg, 0,52 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med pyrazin-2-ylamin (65 mg, 0,68 mmol), bromtripyrrolidino-fosfonium heksafluorfosfat (503 mg, 1,1 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (110 mg, 0,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir et voksaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (2 ml). Den klare løsningen ble behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1M, 4 ml) og løsningsmidler ble inndampet. Residuet ble utgnidd med dietyleter og filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-pyrazin-2-yl-propionamidhydroklorid (28 mg, 33%) som et oransje fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,37 (m, 6 H) 1,43 - 1,95 (m, 7

H) 4,29 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,02 - 5,12 (m, 1 H) 7,36 - 7,57 (m, 3 H) 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 9,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H) 11,20 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{24}ClFN_4O_3$ 459,1594, observert 459,1593 $[M+H]^+$.

Eksempel 72

(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av 3-klor-2,6-difluor-fenol (4,60 g, 28,0 mmol) og etyl-2-butynoat (6,30 g, 56,0 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en langsomt (4,30 g, 28,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet fortynnet i dietyleter og vasket med 1N vandig saltsyre, 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,44 g, 84%) som en fargeløs olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,98 (td, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,33 (m, 1 H).

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,00 g, 21,7 mmol) oppløst i karbontetraklorid (70 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (7,70 g, 43,5 mmol) og benzoylperoksid (1,05 g, 3,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(3-klor-

2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,40 g, 58%) som en gul olje: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 7,01 (td, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H).

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester-hydroklorid (2,60 g, 11,60 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (1,3 g, 12,70 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (1,3 g, 12,7 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt, (E)-4-brom-3-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,10 g, 11,60 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester som en gul olje (1,33 g, 28%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 1,33 (m, 7 H), 1,47 - 1,91 (m, 6 H), 3,65 (s, 3 H), 4,28 (br. s., 2 H), 4,74 (dd, *J* = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,28 (br. s., 1 H), 7,39 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 - 7,82 (m, 1 H).

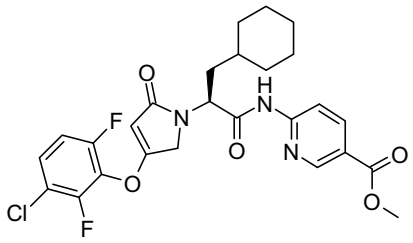
Til en magnetisk omrørt blanding av (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,33 g, 3,22 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (15,0 ml, 7,5 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene ble separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (1,30 g, 99%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 1,28 (m, 7 H), 1,53 - 1,82 (m, 6 H), 4,11 - 4,46 (m, 2 H), 4,64 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 12,55 (br. s., 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (143 mg, 0,36 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 70 mg, 0,45 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-

tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (350 mg, 0,79 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (103 mg, 0,80 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (65 mg, 34%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{31}ClF_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 537,2075, observert 537,2071; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 1,31 (m, 6 H) 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,52 - 1,85 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,29 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,90 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,45 (td, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H) 7,67 (td, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 73

6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester

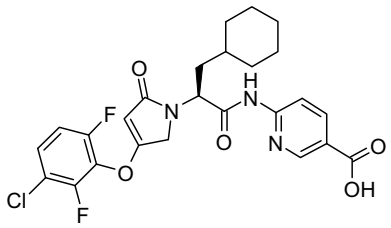


En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 72, 510 mg, 1,28 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 6-amino-nikotinsyre-metylester (252 mg, 1,67 mmol), bromtripyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat (1,20 g, 2,57 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (438 mg, 2,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 50% etylacetat/heksaner), hvilket gir 6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester (160 mg, 24%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{26}ClF_2N_3O_5$ $[M+H]^+$ 534,1602, observert 534,1606; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 -

1,36 (m, 6 H) 1,37 - 1,93 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,33 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H) 5,04 (dd, *J* = 11,3, 5,0 Hz, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,45 (td, *J* = 9,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,68 (ddd, *J* = 9,5, 8,1, 5,6 Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 1 H) 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H).

Eksempel 74

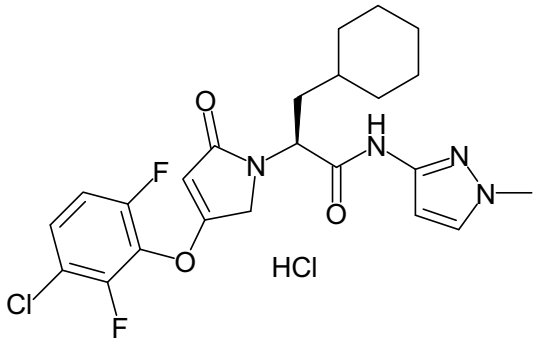
6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre



Til en magnetisk omrørt blanding av 6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 72, 150 mg, 0,28 mmol) i tetrahydrofuran (3,0 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (2,0 ml, 1,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med 1N vandig saltsyre, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Råproduktet ble omkrystallisert og utgnidd fra etylacetat, hvilket gir 6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre (30 mg, 21%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{24}ClF_2N_3O_5$ $[M+H]^+$ 520,1446, observert 520,1447; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,61 - 1,38 (m, 5 H) 1,44 - 1,87 (m, 8 H) 4,33 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,91 - 5,14 (m, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,16 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 - 8,49 (m, 2 H) 8,84 (s, 1 H) 11,27 (s, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H).

Eksempel 75

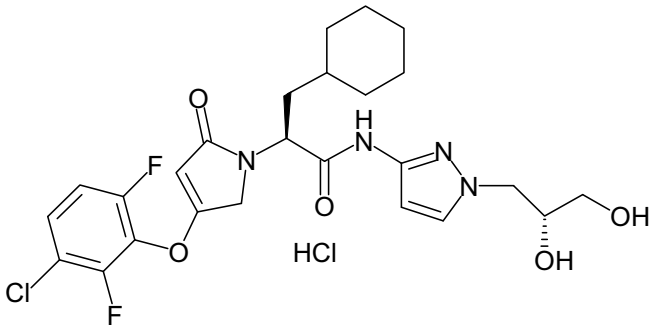
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamidhydroklorid



En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 72, 160 mg, 0,40 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (50 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (450 mg, 1,01 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (130 mg, 1,01 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 90% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid som en voksaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 4 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Den resulterende blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamidhydroklorid (75 mg, 36%) som et gyldenbrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{25}ClF_2N_4O_3$ $[M]^+$ 478, observert 479 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,65 - 1,30 (m, 6 H) 1,42 - 1,83 (m, 7 H) 3,71 (s, 3 H) 4,27 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 6,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,43 (td, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,66 (td, *J* = 9,0, 5,4 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 76

(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamidhydroklorid

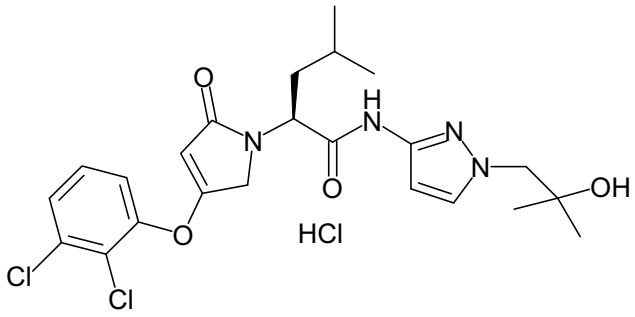


En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 72, 185 mg, 0,46 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med oksalylklorid (0,35 ml, 2M i diklormetan) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (5 ml) og behandlet med (R)-3-(3-amino-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol (som fremstilt i Eksempel 38, 87 mg, 0,55 mmol) og trietylamin (102 mg, 1,00 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann, 2N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 50% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid som et dunaktig fast stoff. Dette faste stoffet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 1M hydrogenklorid i dietyleter (4 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter og filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamidhydroklorid (20 mg, 8%) som et fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_5$ $[M]^+$ 538,18, observert $[M+H]^+$ 539,1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,58 - 1,41 (m, 6 H) 1,38 - 1,89 (m, 7 H) 3,18 - 3,41 (m, 2 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H) 4,09 (dd, *J* = 13,9, 3,9 Hz, 1 H) 4,29 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1

H) 4,82 - 4,96 (m, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,60 - 7,74 (m, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 77

(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid



Til en omrørt blanding av 2,3-diklor-fenol (10,0 g, 61,3 mmol) og etyl-2-butynoat (13,70 g, 123,0 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble langsomt tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (9,30 g, 61,3 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble tatt opp i dietyleter og vasket med 1N vandig saltsyre, 10% vandig natriumhydroksid-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,5 g, 63%) som en fargeløs olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,61 (s, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H).

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,5 g, 38,10 mmol) oppløst i karbontetraklorid (70 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (9,50 g, 53,40 mmol) og benzoylperoksid (75% renhet etter vekt, 1,50 g, 4,64 mmol,). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (12,80 g, 94%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 4,07 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H).

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,70 g, 20,20 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (2,5 g, 24,50 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (2,5 g, 24,50 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilken tidspunkt 4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,00 g, 17,0 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,23 g, 20%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}Cl_2NO_4$ $[M]^+$ 371, observert $[M+H]^+$ 372.

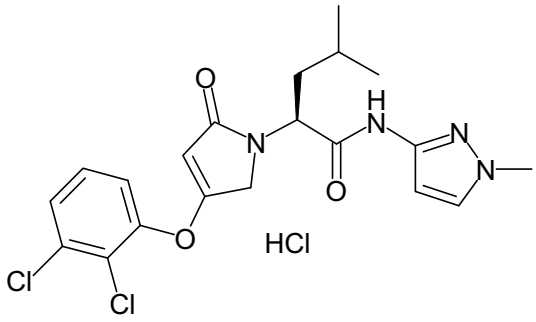
Til en magnetisk omrørt blanding av (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,23 g, 3,30 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (20,0 ml, 10,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-1-pentansyre (1,24 g, 99%) som et gult, fast stoff: LRMS ES m/z beregnet for $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$ $[M]^+$ 357, observert $[M+H]^+$ 358.

En løsning av (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-methy-l-pentansyre (130 mg, 0,36 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 80 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (340 mg, 0,76 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (120 mg, 0,93 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket

med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 40% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid som et dunaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 1M hydrogenklorid i dietyleter (4 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Fast stoff ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (60 mg, 31%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 495,1561, observert 495,1564; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,35 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,22 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H) 4,86 - 4,91 (m, 1 H) 4,92 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,44 - 7,59 (m, 3 H) 7,64 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 78

(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid

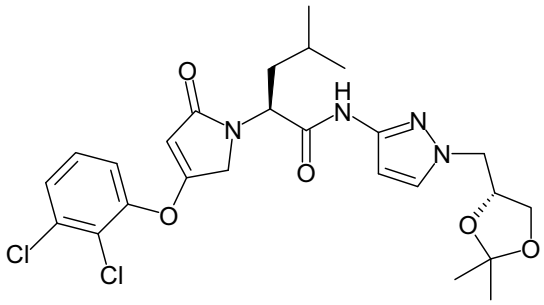


En løsning av (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-methy-l-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 77, 120 mg, 0,34 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (50 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (303 mg, 0,68 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (110 mg, 0,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 70% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-

fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid som en voksaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i dietyleter (4 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Den resulterende blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid (58 mg, 36%) som et oransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$ $[M+Na]^+$ 459,0961, observert 459,0961; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 1,31 - 1,64 (m, 2 H) 1,64 - 1,82 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,82 - 4,89 (m, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 6,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 3 H) 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H).

Eksempel 79

(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 12,0 g, 106 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (150 ml) ble behandlet med toluen-4-sulfonsyre (S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metylester (25,5 g, 89,0 mmol) og kaliumkarbonat (24,5 g, 178 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer ved 90°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann to ganger, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g, 5% til 30% etylacetat/heksaner), hvilket gir 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1H-pyrazol (14,5 g, 72%) som lysegul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$ 227, observert $[M+H]^+$ 228. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 3,77 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Hz, 1 H), 4,13 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,27 (dd, *J* = 14,0, 6,6 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 14,0,

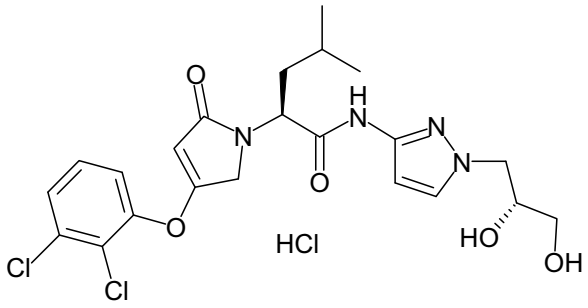
3,6 Hz, 1 H), 4,45 - 4,59 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H).

1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1H-pyrazol (14,5 g) ble fortynnet i 60 ml etanol og 10% palladium på karbon (1,4 g) ble tilsatt. Blandingen ble hydrogenert i et Parr apparat ved 3,5 kg/cm2 i 16 timer. Blandingen ble filtrert og løsningsmidlet ble fjernet, hvilket gir produktet 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (12,4 g, 98%) som en blekgul olje. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observert $[M+H]^+$ 198; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,70 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,85 - 4,02 (m, 3 H), 4,28 (kin, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 5,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 77, 192 mg, 0,54 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (127 mg, 0,65 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (486 mg, 1,1 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (142 mg, 1,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (165 mg, 57%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 537,1666, observert 537,1668; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 4,23 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 4,62 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (m, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 80

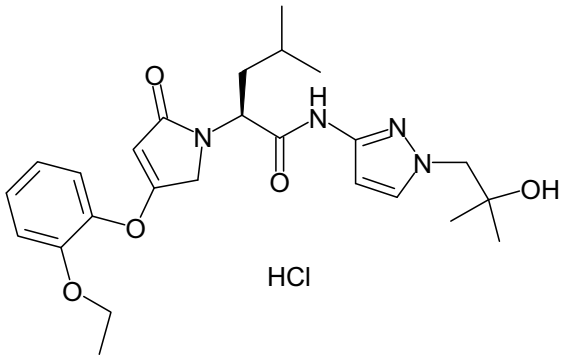
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid



En løsning av (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 79, 145 mg, 0,27 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid som et dunaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (20 ml) og behandlet med 1M hydrogenklorid i dietyleter (2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (85 mg, 59%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 497,1353, observert 497,1355; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,66 (m, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 1 H), 3,19 - 3,38 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, *J* = 13,4, 3,5 Hz, 1 H), 4,16-4,32 (br. s., 2 H), 4,23 (m, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 - 4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,59 (m, 3 H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 81

(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid



Til en omrørt blanding av 2-etoksy-fenol (10,3 g, 74,5 mmol) og etyl-2-butynoat (16,80 g, 149,0 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en langsomt (16,80 g, 149,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble tatt opp i dietyleter og vasket med 1N vandig saltsyre, 10% vandig natriumhydroksid-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(2-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,57 g, 46%) som en fargeløs olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,95 - 4,19 (m, 4 H), 4,83 (s, 1 H), 6,88 - 7,08 (m, 3 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H).

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,57 g, 34,3 mmol) oppløst i karbontetraklorid (70 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (9,10 g, 51,10 mmol) og benzoylperoksid (75%, 1,65 g, 5,10 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,0 g, 71%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 3,94 - 4,23 (m, 4 H), 4,73 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,85 - 7,12 (m, 3 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H).

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (2,70 g, 14,60 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (1,6 g, 16,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (1,6 g, 16,0 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 85°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-

brom-3-(2-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,00 g, 12,2 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,40 g, 33%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 347, observert $[M+H]^+$ 348.

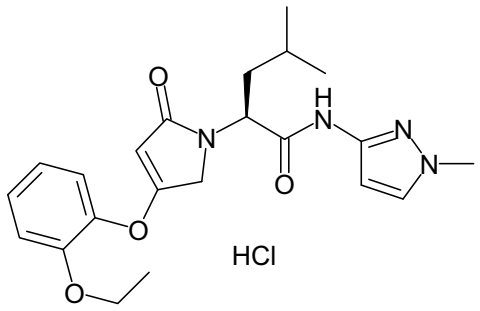
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,40 g, 4,0 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (23,0 ml, 11,5 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene ble separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,20 g, 97%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observert $[M+H]^+$ 334.

En løsning av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (130 mg, 0,4 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 75 mg, 0,46 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (353 mg, 0,8 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (103 mg, 0,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid som et dunaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i dietyleter (4 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 4 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Det faste stoffet ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl pentansyre [1-(2-

hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (45 mg, 23%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 471,2602, observert 471,2603; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,32 - 1,64 (m, 2 H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,00 - 4,13 (m, 3 H), 4,35 - 4,62 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 82

(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid

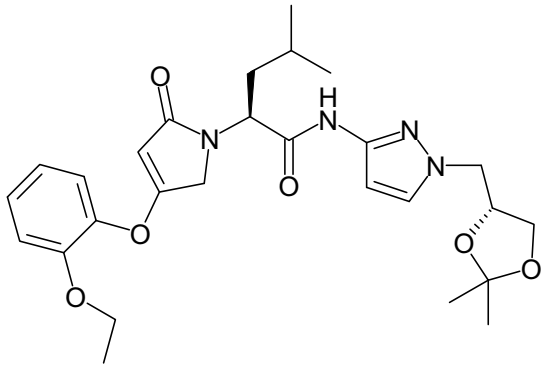


En løsning av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 81, 120 mg, 0,36 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (42 mg, 0,43 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (320 mg, 0,72 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (100 mg, 0,80 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 70% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid som et voksaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i dietyleter (4 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Den resulterende blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid (30 mg, 19%) som et brunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{28}N_4O_4$ $[M+Na]^+$ 435,2003, observert 435,2002; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 0,90 (d, *J* =

6,6 Hz, 3 H) 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H) 1,30 - 1,61 (m, 2 H) 1,62 - 1,82 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,94 - 4,13 (m, 3 H) 4,48 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,86 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 6,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H) 6,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H).

Eksempel 83

(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

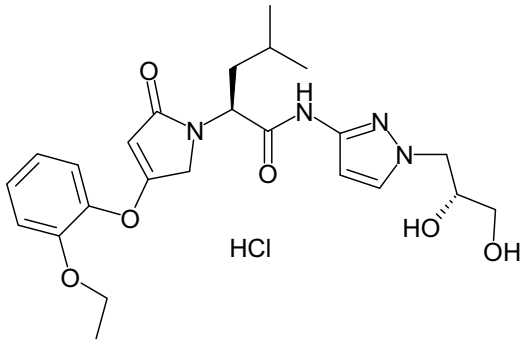


En løsning av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 81, 160 mg, 0,48 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 115 mg, 0,57 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (442 mg, 1,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (150 mg, 1,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (110 mg, 45%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{36}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 513,2708, observert 513,2707; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,33 - 1,47 (m, 1 H) 1,47 - 1,63 (m, 1 H) 1,66 - 1,83 (m, 1 H) 3,73 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1 H) 3,93 - 4,15 (m, 6 H) 4,29 - 4,39 (m, 1 H) 4,51 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 4,89 (dd, *J* =

10,7, 4,7 Hz, 1 H) 6,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,99 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 7,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 84

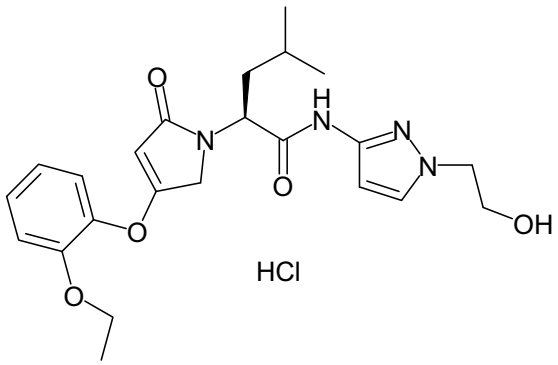
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid



En løsning av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 83, 95 mg, 0,19 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid som et dunaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (20 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (51 mg, 61%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_6$ $[M+H]^+$473,2395, observert 473,2395; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H) 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H) 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H) 1,40 (br. s., 1 H) 1,46 - 1,62 (m, 1 H) 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 3,17 - 3,40 (m, 2 H) 3,69 - 3,79 (m, 1 H) 3,79 - 3,90 (m, 1 H) 3,98 - 4,11 (m, 4 H) 4,49 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,86 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 85

(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid

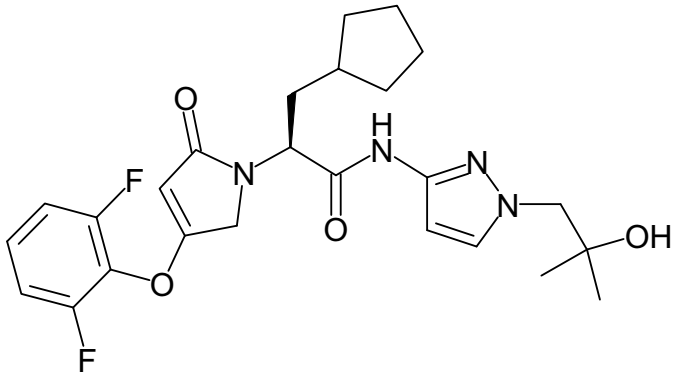


En løsning av (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 81, 170 mg, 0,5 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Eksempel 67, 150 mg, 0,62 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (470 mg, 1,06 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (150 mg, 1,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 0% til 60% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid som et oransje amorft materiale (120 mg, 42%). Dette materialet (120 mg, 0,21 mmol) ble oppløst i etanol (20 ml) og behandlet med konsentrert saltsyre (10 dråper). Blandingen ble omrørt natten over og inndampet. Residuet ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid som et dunaktig materiale. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (20 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Blandingen ble filtrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (60 mg, 25% to trinn) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{30}N_4O_5$ $[M+H]^+$

443,2289, observert 443,2289; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 6 H) 1,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 1,33 - 1,48 (m, 1 H) 1,48 - 1,63 (m, 1 H) 1,65 - 1,81 (m, 1 H) 3,68 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H) 3,92 - 4,16 (m, 5 H) 4,51 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,3, 4,2 Hz, 1 H) 6,39 (s, 1 H) 6,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 86

(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



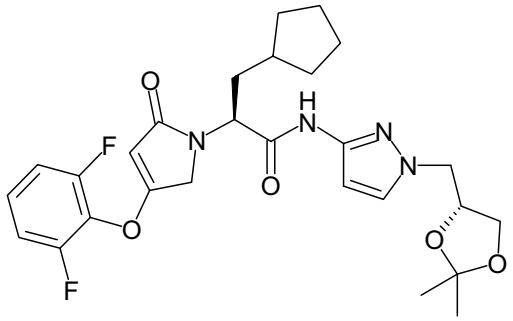
Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-3-cyklopentyl-propionsyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 1, 3,90 g, 18,80 mmol) oppløst i acetonitril (40 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (3,0 g, 29,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (3,0 g, 29,0 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 85°C ved hvilket tidspunkt (E4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 36, 5,0 g, 15,7 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 10% til 60% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0,60 g, 11%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,21 (m, 2 H), 1,35 - 1,98 (m, 9 H), 3,66 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 4,66 (dd, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,28 - 7,55 (m, 3 H).

Til en omrørt blanding av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (600 mg, 1,64 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt 0,5N litiumhydroksid-løsning (8,0 ml, 4,0 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (580 mg, 99%) som et gult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,20 (m, 2 H), 1,35 - 2,03 (m, 9 H), 4,27 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (dd, *J* = 10,9, 4,2 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,28 - 7,52 (m, 3 H), 12,91 (br. s., 1 H).

En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (109 mg, 0,31 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 62 mg, 0,40 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (354 mg, 0,8 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (103 mg, 0,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 10% til 80% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (52 mg, 34%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 489,2308, observert 489,2308; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,09 - 1,98 (m, 11 H) 3,89 (s, 2 H) 4,30 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,82 (dd, *J* = 10,1, 4,4 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,26 - 7,50 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 87

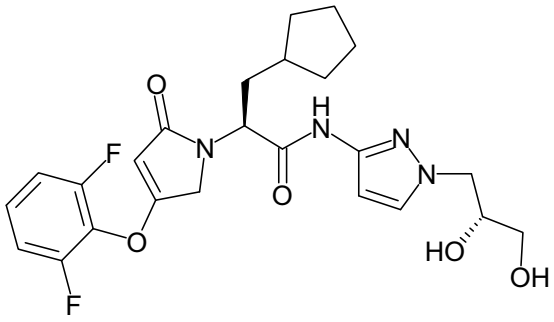
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 86, 154 mg, 0,44 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (6 ml) ble behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 110 mg, 0,56 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (380 mg, 0,86 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (150 mg, 1,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 15% til 90% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (140 mg, 60%) som et blekgult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{32}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,2414, observert 531,2414; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 2 H) 1,25 (s, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,38 - 1,96 (m, 9 H) 3,73 (dd, *J* = 8,3, 5,9 Hz, 1 H) 3,94 - 4,20 (m, 3 H) 4,30 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 4,63 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,82 (dd, *J* = 10,1, 4,7 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 7,26 - 7,54 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 88

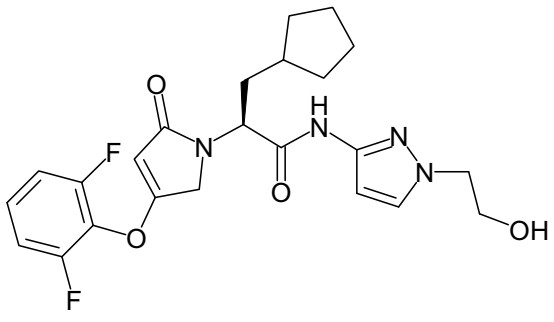
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 87, 120 mg, 0,22 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble justert til nøytral og fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (70 mg, 63%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 491,2101, observert 491,2102; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (br. s., 1 H) 1,28 (br. s., 1 H) 1,36 - 1,95 (m, 9 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,64 - 3,80 (m, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 4,07 (dd, *J* = 13,6, 3,9 Hz, 1 H) 4,28 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 4,79 (dd, *J* = 10,3, 4,8 Hz, 1 H) 4,92 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 5,01 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,22 - 7,48 (m, 3 H) 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 89

(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid

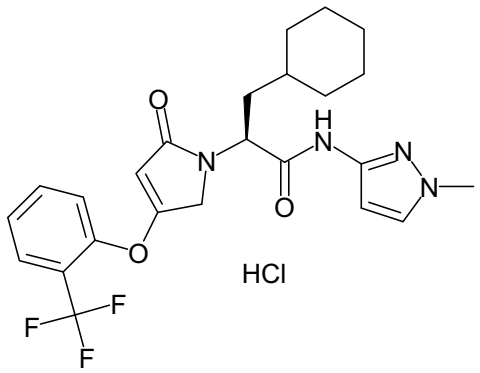


En løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 86, 288 mg, 0,82 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-

1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 67, 237 mg, 0,98 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (884 mg, 2,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (260 mg, 2,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 10% til 45% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid som en gul olje (160 mg, 34%). Dette materialet (160 mg, 0,28 mmol) ble oppløst i etanol (20 ml) og behandlet med konsentrert saltsyre (12 dråper). Blandingen ble omrørt i 2 timer og inndampet. Residuet ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert, hvilket gir (S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (90 mg, 70%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{26}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 461,1995, observert 461,1995; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,96 (m, 11 H) 3,69 (q, *J* = 5,6 Hz, 2 H) 4,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H) 4,30 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,81 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1 H) 4,86 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,28 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 90

(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid

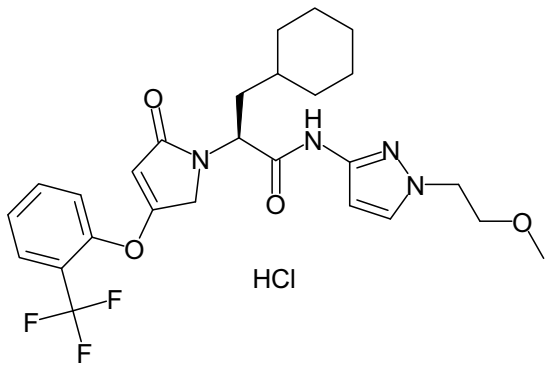


En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 32, 100 mg, 0,25 mmol) i diklormetan (4 ml) ble behandlet med en diklormetan løsning av oksalylklorid (2 M,

0,25 ml) og én dråpe *N,N*-dimetylformamid. Blandingen ble omrørt i 45 min og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (30 mg, 0,30 mmol) og trietylamin (50 mg, 0,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid-løsning, vann, mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 1M hydrogenklorid i dietyleter (2 ml). Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter og filtrert, hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid (20 mg, 16%) som et gyldenbrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}F_3N_4O_3$ $[M]^+$ 476, observert $[M+H]^+$ 477; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 1,32 (m, 6 H) 1,51 - 1,87 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 4,19 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,86 - 4,94 (m, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,74 - 7,90 (m, 2 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 91

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid

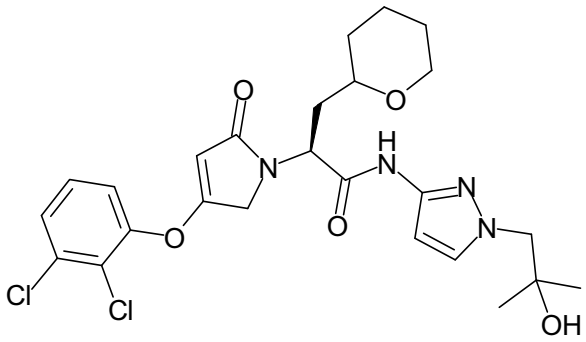


En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 32, 307 mg, 0,77 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble behandlet med 1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 72, 130 mg, 0,92 mmol), benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (663 mg, 1,5

mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (193 mg, 1,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 70% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid. Dette materialet ble oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med hydrogenklorid i dietyleter (1 M, 2 ml). Løsningsmidlene ble inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter. Det faste stoffet ble filtrert, hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid (133 mg, 31%) som et lysegult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{23}F_3N_4O_4$ $[M]^+$ 520, observert $[M+H]^+$ 521; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 - 1,40 (m, 6 H) 1,40 - 1,83 (m, 7 H) 3,19 (s, 3 H) 3,62 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H) 4,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H) 4,16 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1 H) 4,94 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 2 H) 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 92

(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid



(S)-4-(2-hydroksy-etyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester ble fremstilt i henhold til litteraturprosedyre (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206-215). En løsning av dimetylsulfoksid (3,5 ml) i diklormetan (15 ml) ble satt dråpevis til en avkjølt løsning (-78°C) av oksalylklorid (2M i diklormetan, 13 ml) i diklormetan (40 ml). Løsningen ble omrørt ved -60°C i 15 min før langsom tilsetning av (S)-4-(2-hydroksy-etyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (4,5 g, 18,37

mmol) i diklormetan (20 ml). Blandingen ble omrørt ved -60°C i 30 min og trietylamin (13 ml) ble tilsatt. Etter omrøring i 30 min ble kjølebadet fjernet og blandingen omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan og vann. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat. Løsningsmidler ble inndampet, hvilket gir (S)-2,2-dimetyl-4-(2-okso-etyl)-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (4,50 g, 100%) som en fargeløs olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 - 1,52 (m, 12 H), 1,51, 1,63 (2 x s, 3 H), 2,50 - 3,16 (m, 2 H), 3,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 4,22 - 4,44 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H).

(S)-2,2-dimetyl-4-(2-okso-etyl)-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (2,29 g, 9,44 mmol) ble oppløst i tørr tetrahydrofuran (25 ml). Deretter ved -78°C ble allylmagnesiumbromid (1,0M i dietyleter, 9,9 ml) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til -15°C og omrørt i 2 timer. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter og vandig sitronsyreløsning. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og løsningsmidlene inndampet, hvilket gir (S)-4-(2-hydroksy-pent-4-enyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre-tert-butylester (2,54 g) som en olje.

(S)-4-(2-hydroksy-pent-4-enyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre-tert-butylester (2,54 g, 8,91 mmol) ble oppløst i tørr tetrahydrofuran (60 ml). Natriumhydrid (60% suspensjon i mineralolje, 360 mg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 5 min. Deretter ble allylbromid (1,60 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsningsmidlene ble inndampet og residuet ekstrahert med dietyleter og sitronsyreløsning. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og konsentrert. Det råe materialet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 5-30% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-4-(2-allyloksy-pent-4-enyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,38 g, 48% utbytte for to trinn) som en olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 12 H), 1,56,1,60 (2 x s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 2,07 (m, 1 H), 2,32 (br. s., 2 H), 3,48 (br. s., 1 H), 3,79 - 4,23 (m, 5 H), 4,98 - 5,19 (m, 3 H), 5,26 (d, *J* = 17,2 Hz, 1 H), 5,72 - 5,98 (m, 2 H).

Til en løsning av (S)-4-(2-allyloksy-pent-4-enyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,38 g, 4,24 mmol) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt benzyliden[1,3-bis(2,4,6-trimetylfenyl)-2-imidazolidinyliden]diklor-(tricykloheksylfosfin)ruthenium (144 mg, 4% ekvivalent). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0-20% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-

butylester (1,16 g, 92%) som en brun olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 12 H), 1,56,16,0 (2 x s, 3 H), 1,69 (br. s., 1 H), 1,81 - 2,20 (m, 3 H), 3,55 (br. s., 1 H), 3,83 - 4,02 (m, 2 H), 4,00 - 4,28 (m, 3 H), 5,61 - 5,93 (m, 2 H).

Til en løsning av (S)-4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,15 g, 3,8 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ble tilsatt metanol (15 ml) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (40 mg). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble ekstrahert med etylacetat og natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Etter inndampning av løsningsmiddel ble en olje oppnådd (1,03 g). Denne oljen (1,0 g) ble oppløst i etanol (25 ml) og 5% palladium på karbon (200 mg) ble tilsatt. Blandingen ble hydrogenert ved 3,5 kg/cm2 i 45 min. Den resulterende blandingen ble filtrert og løsningsmidlene inndampet, hvilket gir [(S)-2-hydroksy-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmetyl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (948 mg) som en olje. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,47 - 1,74 (m, 6 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 3,30 - 3,51 (m, 2 H), 3,62 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 3,98 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,25 (br. s., 1 H).

[(S)-2-hydroksy-1-(tetrahydro-pyran-2-ylmetyl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (843 mg, 3,64 mmol) ble oppløst i acetonitril (18 ml) og fosfatbuffer (pH=7, 14 ml). Deretter ble 1-oksyl-2,2,6,6-tetrametylpiperidin (40 mg) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 35°C. Til denne klare løsning ble tilsatt en løsning av natriumkloritt (832 mg) i vann (4 ml) og katalytisk mengde av blekningsmiddel (1 ml 5,25% natriumhypokloritt løsning ble fortynnet med vann til 20 ml, 1,80 ml av den fortynnede løsning ble anvendt). Blandingen ble omrørt ved 35°C i 1,5 timer. Deretter ble en andre porsjon av natriumkloritt (832 mg) i vann (4 ml) og katalytisk mengde av fortynnet blekningsmiddel tilsatt over 2 timer. Blandingen ble omrørt i 1 time og deretter fortynnet med vann (25 ml) og behandlet med natriumsulfittløsning. Blandingen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med metyl *t*-butyleter. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og løsningsmidlene inndampet, hvilket gir (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionsyre (707 mg, 71%) som en olje: $[\alpha]_D$=+23,8 (kloroform); LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 273, observert $[M+H]^+$ 274; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30-1,70 (m, 5 H), 1,46 (s, 9 H), 1,76 - 2,13 (m, 3 H), 3,31 - 3,69 (m, 2 H), 3,99,4,07 (2 x d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,35 (br. s., 1 H), 5,52,5,88 (2 x br. s., 1 H).

Til en løsning av (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionsyre (700 mg, 2,56 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (6 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 398 mg, 2,57 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,36 g, 3,0 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,4 ml) tilsatt . Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene ble inndampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble inndampet og residuet renset gjennom flash kolonnekromatografi (silikagel, 5 til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir [(S)-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (600 mg, 57%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 410, observert $[M+H]^+$ 411.

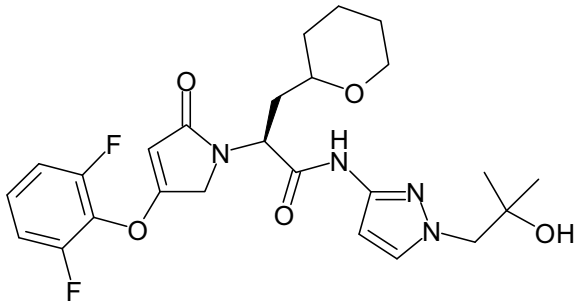
Til en løsning av [(S)-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (570 mg) i diklormetan (3 ml) ble tilsatt trifluoreddiksyre (3 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det voksaktige faste stoffet ble oppløst i en metanolisk hydrogenklorid-løsning. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det hvite, faste stoffet ble utgnidd med dietyleter og filtrert, hvilket gir (S)-2-amino-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydropyran-2-yl)-propionamidhydroklorid (529 mg). LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{26}N_4O_3$ 310 $[M]^+$, observert $[M+H]^+$ 311.

(S)-2-amino-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydropyran-2-yl)-propionamidhydroklorid (118 mg, 0,30 mmol) ble oppløst i metanol (2 ml) og trietylamin (0,2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppløst i acetonitril (5 ml). Til denne løsningen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 77, 109 mg, 0,30 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 40 timer. Blandingen ble inndampet og residuet behandlet med etylacetat og vann. Fasene ble separert og Den organiske fasen tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir et råprodukt (180 mg). En del av råproduktet (30 mg) ble renset gjennom omvendt fase preparativ HPLC (acetonitril i vann, 25% til 100% lineær gradient), hvilket gir (S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid som et hvitt pulver (6 mg): LR-

ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M]^+$ 536, observert $[M+H]^+$ 537; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6H), 1,25-1,73 (m, 5H), 1,73-2,00 (m, 2H), 2,17-2,34 (m, 1H), 3,29-3,49 (m, 2H), 3,88-4,06 (m, 3H), 4,24 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,02-5,16 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,76 (br s, 1H).

Eksempel 93

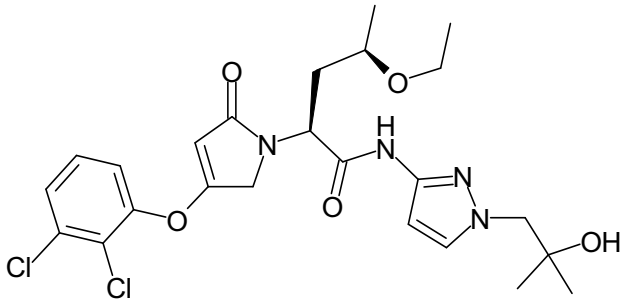
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid



(S)-2-amino-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydropyran-2-yl)-propionamidhydroklorid (fremstilt som i Eksempel 92, 300 mg, 0,78 mmol) ble oppløst i metanol (5 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppløst acetonitril (8 ml). Til denne løsningen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 36, 296 mg, 0,92 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 40 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble behandlet med etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket og konsentrert. Det rå materialet ble renset gjennom omvendt fase preparativ HPLC (acetonitril i vann, 25% til 100% lineær gradient), hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid (114 mg, 29%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257,observert 505,2260; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,24 - 1,70 (m, 5 H), 1,74 - 1,97 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,29 - 3,52 (m, 2 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,25 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 5,10 (dd, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,97 - 7,10 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H).

Eksempel 94

(2S,4R)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid



Til en avkjølt løsning av (S)-2,2-dimetyl-4-(2-okso-etyl)-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (2,05 g, 8,43 mmol) i tørr tetrahydrofuran (25 ml) ble tilsatt 1,4M metylmagnesiumbromid i dietyleter (6,02 ml) ved -78°C. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 min og deretter oppvarmet til -5°C. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter og ammoniumklorid-løsning. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert. Den urensede blandingen ble renset ved ISCO flash kromatografi (0 til 60% etylacetat/heksaner), hvilket gir to fraksjoner. De første fraksjon ga (S)-4-((S)-2-hydroksy-propyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester som en fargeløs olje (870 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,42-1,60 (m, 1 H), 1,50 (s, 12 H), 1,55 (s, 3 H), 1,68 - 1,88 (m, 1 H), 3,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,62 (br. s., 1 H); Den andre fraksjon ga (S)-4-((R)-2-hydroksy-propyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester som et hvitt, fast stoff (740 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,49 (s, 12 H), 1,58 (br. s., 3 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 2,56 (br. s., 1 H), 3,75 - 3,93 (m, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 1 H).

Til en avkjølt løsning av (S)-4-((R)-2-hydroksy-propyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (730 mg, 2,81 mmol) i tørr tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt natriumhydrid ved 0°C (60% i mineralolje, 248 mg). Suspensjonen ble oppvarmet til romtemperatur og etyljodid (1,2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt natten over og ekstrahert med dietyleter og mettet natriumklorid-løsning. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Etter inndampning av løsningsmidler ble et oljeaktig materiale oppnådd (660 mg). Dette oljenaktige materiale ble oppløst i en blanding av tetrahydrofuran (1 ml) og metanol (10 ml). Til denne løsningen ble tilsatt *p*-toluen sulfonsyre (22 mg).

Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ekstrahert med etylacetat og natriumbikarbonat-løsning. Etter inndampning av løsningsmidlene ble den resulterende oljeaktige forbindelse (532 mg) oppløst i en blanding av acetonitril (11 ml) og fosfatbuffer (8 ml, pH=7). Deretter 1 ble -oksyl-2,2,6,6-tetrametylpiperidin (24 mg) og natriumkloritt (495 mg) i vann (2,5 ml) tilsatt. Løsningen ble oppvarmet til 35°C og en katalytisk mengde av fortynnet blekningsmiddel (1 ml 5,25% natrium hypokloritt løsning fortynnet til 20 ml i vann, 1 ml av den fortynnede løsningen ble anvendt) ble tilsatt i 5 porsjoner. Blandingen ble omrørt i 2 timer. Deretter ble en andre porsjon av natriumkloritt (495 mg) i vann (2,5 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble avkjølt til 0°C og justert til pH=9 med fortynnet natriumhydroksid-løsning. Natriumsulfittløsning (2,7 g) i vann (30 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 20 min. Den resulterende løsningen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter. Den organiske fasen ble kastet og den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre til pH verdi ca. 2,0. Blandingen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter tre ganger og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble inndampet, hvilket gir (2S,4R)-2-*t*-butoksykarbonylamino-4-etoksy-pentansyre (279 mg) som en tykk olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{23}NO_5$ [M] 261, observert 260 [M-H]; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 (t, 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,88 - 2,16 (m, 2 H), 3,26 - 3,43 (m, 1 H), 3,55 - 3,72 (m, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 1 H), 5,59 (br. s., 1 H), 10,51 (br. s., 1 H).

(2S,4R)-2-*t*-butoksykarbonylamino-4-etoksy-pentansyre (273 mg, 1,04 mmol) ble blandet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 194,6 mg, 1,25 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml). benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (695 mg, 1,57 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,4 ml) ble tilsatt ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ekstrahert med etylacetat og mettet natriumklorid-løsning. Løsningsmidlene ble inndampet og det rå materialet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 10-80% etylacetat/heksaner), hvilket gir {(1S,3R)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (306 mg, 73%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 398, observert $[M+H]^+$ 399; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, pluss dråper CD_3OD) δ ppm 1,08 - 1,15 (m, 12 H), 1,37 (s, 9 H), 1,72 - 1,94 (m, 2 H), 3,35 - 3,60 (m, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 6,48 (br. s., 1 H).

Til en løsning av {(1S,3R)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (306 mg) i diklormetan (3 ml) ble tilsatt trifluoreddiksyre (2 ml). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidlene ble inndampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det resulterende voksaktige materiale ble oppløst i metanolisk hydrogenklorid-løsning (5 ml). Løsningsmidlene ble inndampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det hvite, faste stoffet ble utgnidd med tørr dietyleter og filtrert, hvilket gir (2S,4R)-2-amino-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (274 mg). For det nøytrale frie amin, LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$298, observert $[M+H]^+$ 299.

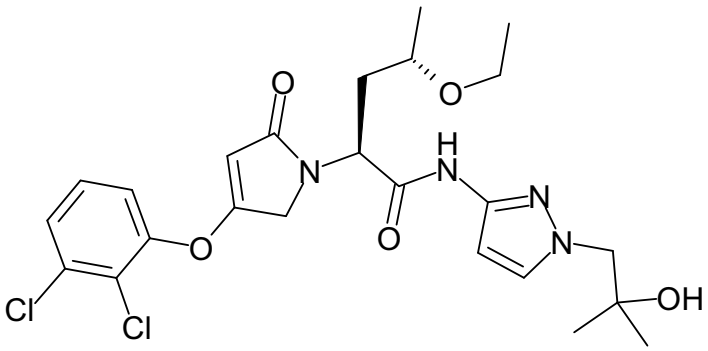
(2S,4R)-2-amino-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (125 mg, 0,33 mmol) ble oppløst i metanol (5 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,25 ml) ble tilsatt. Løsningen ble inndampet og residuet ble tørket. Det resulterende materialet ble oppløst i acetonitril (6 ml) inneholdende *N,N*-diisopropyletylamin (0,25 ml). Til denne løsningen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 77, 143 mg, 0,40 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 7 timer. Løsningsmidlene ble inndampet og residuet ble ekstrahert med etylacetat og vann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert. Råproduktet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 20-100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 3-(2,3-diklor-fenoksy)-4-{(1S,3R)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butylamino}-but-2-ensyre-etylester (60 mg). LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_6$ $[M]^+$ 570, observert $[M+H]^+$ 571.

3-(2,3-diklor-fenoksy)-4-{(1S,3R)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butylamino}-but-2-ensyre-etylester (60 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (2 ml). Det forseglede røret ble oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 160°C i 4 timer. Den resulterende løsningen ble konsentrert og residuet ble renset ved omvendt fase kolonnekromatografi (acetonitril i vann 25% til 100%), hvilket gir (2S,4R)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (18 mg, 32%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 525,1666, observert 525,1669; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,17 - 1,27 (m, 6 H), 1,84 - 2,01 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,70 (m, 2 H), 3,80 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,27 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1 H),

7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,91 (br. s., 1 H).

Eksempel 95

(2S,4S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid



Til en avkjølt løsning av (S)-4-((S)-2-hydroksy-propyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (fremstilt som i Eksempel 94, 860 mg, 3,32 mmol) i tørr tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt natriumhydrid ved 0°C (60% i mineralolje, 292 mg). Suspensjonen ble oppvarmet til romtemperatur og etyljodid (1,2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer og ekstrahert med dietyleter og mettet natriumklorid-løsning. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Etter inndampning av løsningsmidlene ble et oljeaktig materiale oppnådd (966 mg). Dette oljeaktige materiale ble oppløst i en blanding av tetrahydrofuran (1 ml) og metanol (10 ml). Til denne løsningen ble tilsatt *p*-toluen sulfonsyre monohydrat (32 mg). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble ekstrahert med etylacetat og natriumbikarbonat-løsning. Etter inndampning av løsningsmidler ble den resulterende oljeaktige forbindelse (800 mg) oppløst i en blanding av acetonitril (17 ml) og fosfatbuffer (12 ml, pH=7). Deretter ble 1-oksyl-2,2,6,6-tetrametylpiperidin (41 mg) og natriumklorittløsning (731 mg i 4,0 ml vann) tilsatt. Løsningen ble oppvarmet til 35°C og katalytisk mengde av fortynnet blekningsmiddel (1 ml 5,25% natriumhypoklorittløsning fortynnet til 20 ml i vann, 1,6 ml av den fortynnede løsning ble anvendt) ble tilsatt i 5 porsjoner. Blandingen ble omrørt i 2 timer. Deretter ble en andre porsjon av natriumkloritt (750 mg i 4,0 ml vann) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble avkjølt til 0°C og justert til pH=9 med fortynnet natriumhydroksid-løsning. Natriumsulfittløsning (2,7vg i 30 ml vann) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 20

min. Den resulterende løsningen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter. Organiske faser ble kastet og den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre til en pH verdi of ca. 2,0. Blandingen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter tre ganger og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet, hvilket gir (2S,4S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-4-etoksy-pentansyre (401 mg) som en tykk olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{23}NO_5$ [M] 261, observert 260 [M-H]; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18-1,29 (m, 6H), 1,446 (s, 9 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 3,66 - 3,89 (m, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 5,89 (d, J=4,5 Hz, 1H), 10,23 (br. s., 1 H).

(2S,4S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-4-etoksy-pentansyre (401 mg, 1,536 mmol) ble blandet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 334 mg, 2,16 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml). Benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,23 g, 2,77 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,7 ml) ble tilsatt ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble ekstrahert med etylacetat og mettet natriumklorid-løsning. Løsningsmidlene ble avdampet og det rå materialet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 10-80% etylacetat/heksaner), hvilket gir {(1S,3S)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (486 mg, 80%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 398, observert $[M+H]^+$ 399.

Til en løsning av {(1S,3S)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (486 mg) i diklormetan (3 ml) ble tilsatt trifluoreddiksyre (2 ml). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidler ble inndampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det resulterende voksaktige materiale ble oppløst i en metanolisk hydrogenklorid-løsning (5 ml). Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble tørket *i vakuum*. Det hvite, faste stoffet ble utgnidd med tørr dietyleter og filtrert, hvilket gir (2S,4S)-2-amino-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (477 mg). For det nøytrale frie amin, LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 298, observert $[M+H]^+$ 299.

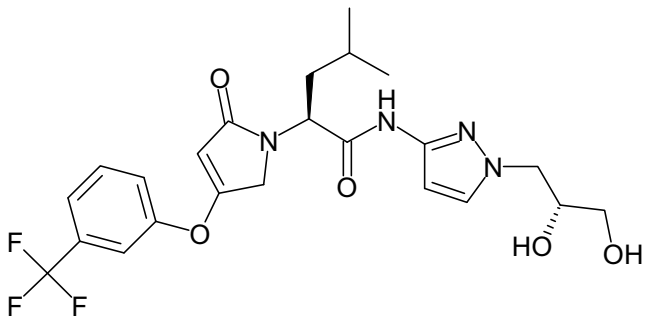
(2S,4S)-2-amino-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid (150 mg, 0,40 mmol) ble oppløst i metanol (5 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 ml) ble tilsatt. Løsningen ble inndampet og residuet ble tørket. Det resulterende materialet ble oppløst i acetonitril (6 ml) inneholdende *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 ml). Til denne løsningen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2,3-diklor-

fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 77, 286 mg, 0,80 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 7 timer. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble behandlet med etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket og konsentrert. Råproduktet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 20-100% etylacetat/heksaner), hvilket gir 3-(2,3-diklor-fenoksy)-4-{(1S,3S)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butylamino}-but-2-ensyre-etylester (120 mg): LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_6$ $[M]^+$ 570, observert $[M+H]^+$ 571.

3-(2,3-diklor-fenoksy)-4-{(1S,3S)-3-etoksy-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-butylamino}-but-2-ensyre-etylester (120 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (2 ml). Det forseglede røret ble oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 160°C i 4 timer. Den resulterende løsningen ble konsentrert og residuet ble renset ved omvendt fase kolonnekromatografi (acetonitril i vann 25% til 100%), hvilket gir (2S,4S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (40 mg) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 525,1666, observert 525,1669; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 (br. s., 6 H), 1,19 - 1,30 (m, 6 H), 1,88 - 2,09 (m, 1 H), 2,18 (ddd, *J* = 14,7, 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,30 - 3,46 (m, 1 H), 3,54 (br. s., 1 H), 3,61 - 3,77 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,14 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,01 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 4 H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 9,35 (br. s., 1 H).

Eksempel 96

(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 3-trifluormetyl-fenol (1,09 ml, 8,96 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,83 mmol) i tetrahydrofuran (14 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,4 ml, 9,37 mmol). Reaksjonen ble deretter

oppvarmet ved 130°C i 2 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga 3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,31 g, 53%) som en klar, fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{13}O_3F_3$ $[M+H]^+$ 275,0890, observert 275,0889; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,01 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,49 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H).

En løsning av 3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,31 g, 4,77 mmol) i karbontetraklorid (25 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,94 g, 5,28 mmol) og benzoylperoksid (0,12 g). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i fryser over helgen. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsbeholderen fjernet fra fryseren og tillat å tine. Det resulterende utfelte stoffet ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,40 g, 83%) som en blek, gul olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,79 g, 4,34 mmol) i acetonitril (9,5 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,70 ml, 4,26 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,70 ml, 4,26 mmol) og acetonitril (9,5 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,40 g, 3,96 mmol) i acetonitril (9,5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 15-50% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-

2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,86 g, 59%) som et light, brun fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{20}NO_4F_3$ $[M+H]^+$ 372,1417, observert 372,1418; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,29 - 1,55 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,73 - 1,90 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,19 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,75 (dd, *J*=11,4, 4,6 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 7,64 - 7,78 (m, 4 H).

En blanding av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,86 g, 2,32 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (5 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,12 g, 2,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (75 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 75 ml). Den vandige fasen ble surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med etylacetat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (0,71 g, 86%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{18}NO_4F_3$ $[M+H]^+$ 358,1261, observert 358,1262. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,86 (m, 1 H), 4,16 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J*=11,6, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 4 H), 12,88 (br. s., 1 H).

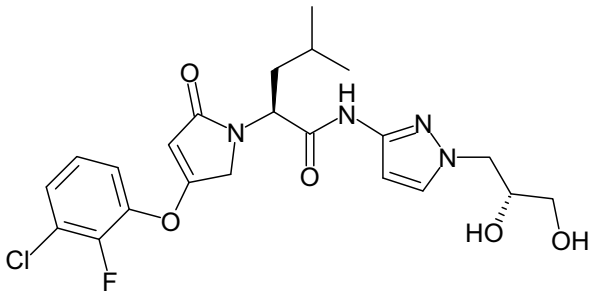
En løsning av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (0,71 g, 1,99 mmol) i diklormetan (35 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (0,38 ml, 2,17 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,28 g, 2,07 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 20 min. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,49 g, 2,48 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1,5 d. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (2 x 50 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), vann (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-100% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,54 g, 51%) som et lett, oransje fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{31}N_4O_5F_3$ $[M+H]^+$ 537,2320, observert 537,2319; ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, *J*=8,4, 5,9 Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,35 (kin, *J*=5,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 4 H), 10,79 (s, 1 H).

En løsning av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,54 g, 1,00 mmol) i diklormetan (10 ml) og metanol (10 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (0,04 g, 0,21 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml), vann (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% metanol/diklormetan gradient) ga (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,38 g, 78%) som et lett, gult fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{27}N_4O_5F_3$ $[M+H]^+$ 497,2007, observert 497,2007; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,70 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,86 - 4,96 (m, 3 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 97

(S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 3-klor-2-fluor-fenol (1,31 g, 8,93 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,83 mmol) i tetrahydrofuran (14 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,4 ml, 9,37 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 2 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga 3-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,41 g, 61%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{12}O_3FCl$ $[M+H]^+$ 259,0532, observert 259,0531; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,03 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H).

En løsning av 3-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,41 g, 5,45 mmol) i karbontetraklorid (30 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (1,07 g, 6,01 mmol) og benzoylperoksid (0,15 g). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i fryser over helgen. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fjernet fra fryseren og tillatt å tine. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,59 g, 86%) som et hvitt, fast stoff. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,94 g, 5,17 mmol) i acetonitril (11 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,84 ml, 5,08 mmol). Etter tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,84 ml, 5,08 mmol) og acetonitril (11 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,59 g, 4,71 mmol) i acetonitril (11 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-

løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 15-50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,87 g, 52%) som en rød/oransje olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}NO_4FCl$ $[M+H]^+$ 356,1060, observert 356,1060; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 1 H), 1,62 (ddd, *J*=14,0, 9,6, 4,6 Hz, 1 H), 1,81 (ddd, *J*=14,0, 11,4, 4,6 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,22 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,74 (dd, *J*=11,4, 4,6 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,33 (td, *J*=8,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,58 (ddd, *J*=8,1, 6,7, 1,4 Hz, 1 H).

En blanding av (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,87 g, 2,46 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (5 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,12 g, 2,85 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2,5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (75 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 75 ml). Den vandige fasen ble surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med etylacetat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,75 g, 90%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{17}NO_4FCl$ $[M+H]^+$ 342,0903, observert 342,0904; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,35 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,72 - 1,86 (m, 1 H), 4,19 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J*=11,5, 4,3 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,33 (td, *J*=8,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,57 (ddd, *J*=8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1 H), 12,92 (br. s., 1 H).

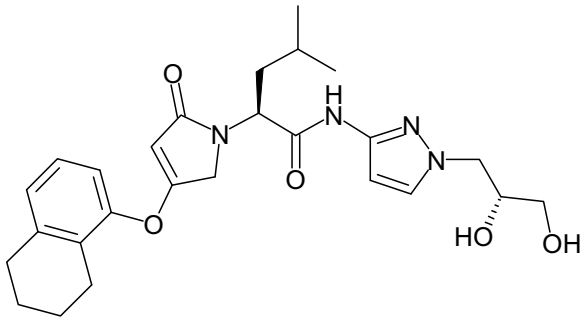
En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,75 g, 2,20 mmol) i diklormetan (39 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (0,42 ml, 2,40 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,31 g, 2,29 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 20 min. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,53 g, 2,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (2 x 50 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), vann (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i*

vakuum. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-100% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,56 g, 49%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_5FCl$ $[M+H]^+$ 521,1962, observert 521,1963; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, *J*=8,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J*=8,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 4,25 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,35 (dq, *J*=6,0, 5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,9, 4,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, *J*=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,56 g, 1,08 mmol) i diklormetan (10 ml) og metanol (10 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (0,04 g, 0,21 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 50 ml), vann (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% metanol/diklormetan gradient) ga (S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,41 g, 79%) som et lett, gult fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}N_4O_5FCl$ $[M+H]^+$ 481,1649, observert 481,1650; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,49 - 7,61 (m, 3 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 98

(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-ol (3,00 g, 20,24 mmol) og etyl-2-butynoat (13,62 g, 121,46 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (3,10 g, 22,43 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (0,26 g, 2,12 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 85°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (200 ml) og vasket med vann (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med etylacetat og konsentrert *i vakuum*. Materialet ble tatt opp i etylacetat og absorbert på silikagel. Rensning ved Analogix flash kromatografi (115 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga 3-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (3,82 g, 72%) som en lysegul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 483,2602, observert 483,2603; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,61 - 1,77 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,46 (br. s., 2 H), 2,76 (br. s., 2 H), 3,98 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 6,84 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H).

En løsning av 3-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,69 g, 2,65 mmol) i diklormetan (14 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,50 g, 2,80 mmol) og 2,2'-azobis(2,4-dimetylvaleronitril) (31,6 mg, 0,12 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til 45°C hvor den ble omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med vann (1 x 50 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 50 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-

3-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (638,8 mg, 71%) som en gul olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,38 g, 2,09 mmol) i acetonitril (4,4 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,33 ml, 2,02 mmol). Etter tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1,3 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,33 ml, 2,02 mmol) og acetonitril (4,4 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (639 mg, 1,88 mmol) i acetonitril (4,4 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C hvor den ble omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 15-50% etylacetat/heksaner) ga uren (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (102 mg, 15%) som en oransje/rød olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (94 mg, 0,26 mmol) i tetrahydrofuran (1,5 ml) og vann (0,5 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (14 mg, 0,33 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med vann (25 ml) og ekstrahert med dietyleter (1 x 25 ml). Den vandige fasen ble deretter surgjort med en 1N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (2 x 25 ml). De organiske faser ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (61 mg, 67%) som et oransje, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,84 (m, 7 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 2,68 - 2,83 (m, 2 H), 4,12 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J*=11,2, 4,2 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 12,84 (br. s., 1 H).

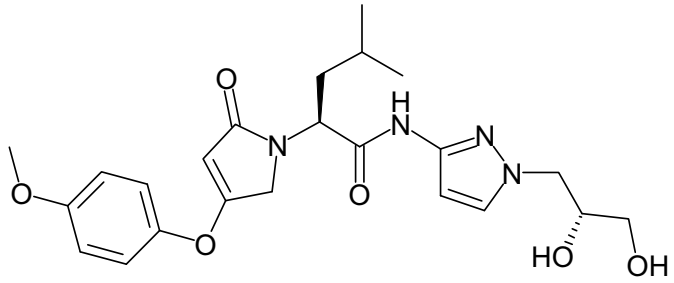
En løsning av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (59 mg, 0,17 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,08 ml, 0,51 mmol), en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 41 mg, 0,20 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,9 ml) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (115 mg, 0,26 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (1 x 25 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 25 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 25 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med etylacetat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (24 g, 50-100% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (43 mg, 47%) som et lysegult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,33 - 1,66 (m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 5 H), 2,57 (br. s., 2 H), 2,67 - 2,80 (m, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

En løsning av (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (43 mg, 0,08 mmol) i metanol (1 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (4 mg, 0,02 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (25 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 25 ml), vann (1 x 25 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 25 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (8 g, 1-10% metanol/diklormetan) ga (S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (28 mg, 71%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 483,2602, observert 483,2603; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,53 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 5 H), 2,57 (br. s., 2 H), 2,76 (br. s., 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd,

J=13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,7, 4,9 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J*=7,7 Hz, 2 H), 7,18 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 99

(S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 4-metoksy-fenol (1,10 g, 8,91 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,8 mmol) i tetrahydrofuran (13,7 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,33 ml, 8,91 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 1,5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (40 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over natriumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 10-20% etylacetat/heksaner) ga 3-(4-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (0,99 g, 47%) som en klar olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{16}O_4$ $[M+H]^+$ 237,1122, observert 237,1121; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,98 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 6,99 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,05 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H).

En løsning av 3-(4-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (0,98 g, 4,17 mmol) i karbontetraklorid (23,2 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,81 g, 4,59 mmol) og benzoylperoksid (81 mg, 0,33 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i fryser over helgen. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fjernet fra fryseren og tillatt å tine. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering og skyllet med karbontetraklorid (5 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum*.

Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-4% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(4-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,03 g, 78%) som en blek, gul olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,64 g, 3,56 mmol) i acetonitril (8,9 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,57 ml, 3,49 mmol). Etter tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,57 ml, 3,49 mmol) og acetonitril (8,9 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(4-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,02 g, 3,23 mmol) i acetonitril (8,09 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (75 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 20-30% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[3-etoksykarbonyl-2-(4-metoksy-fenoksy)-allylamino]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,84 g, 68%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,30 - 1,50 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,88 (dd, *J*=6,5, 3,2 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,01 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 7,02 (s, 4 H).

En løsning av (S)-2-[3-etoksykarbonyl-2-(4-metoksy-fenoksy)-allylamino]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,83 g, 2,51 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble oppvarmet til 160°C i et høytrykksreaksjonkar i 24 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 20-30% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,39 g, 46%) som en gul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M+H]^+$ 334,1649, observert 334,1649; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,13 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H).

En blanding av (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,38 g, 1,16 mmol) i tetrahydrofuran (8,75 ml) og vann

(2,9 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (59 mg, 1,40 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2,5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (50 ml), surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (3 x 75 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,36 g, 99%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{21}NO_5$ $[M+H]^+$ 320,1493, observert 320,1493. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 1 H), 1,54 - 1,68 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,10 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J*=11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 12,89 (br. s., 1 H).

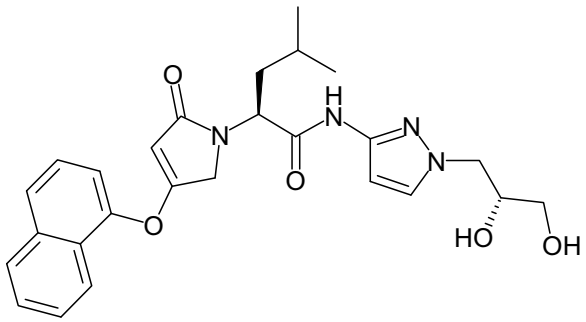
En løsning av (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,36 g, 1,14 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4,41 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,57 ml, 3,44 mmol), (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,76 g, 1,72 mmol) og en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,24 g, 1,26 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (50 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-100% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,38 g, 68%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 499,2551, observert 499,2551; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,82 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,22 (m, 3 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 4,53 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,38 g, 0,76 mmol) i metanol (7,66 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-

toluensulfonsyre monohydrat (22 mg, 0,11 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (75 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% metanol/diklormetan gradient) ga (S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,30 g, 86%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{30}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 459,2238, observert 459,2237. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 4,14 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=9,1 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 100

(S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av naftalen-1-ol (1,28 g, 8,91 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,8 mmol) i tetrahydrofuran (13,7 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,33 ml, 8,91 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 1,5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (40 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 0,5N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over natriumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 5-10% etylacetat/heksaner) ga 3-(naftalen-1-

yloksy)-but-2-ensyre-etylester (1,16 g, 50%) som en klar olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{16}O_3$ $[M+H]^+$ 257,1172, observert 257,1172; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,93 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 7,31 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 3 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,90 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H).

En løsning av 3-(naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (1,15 g, 4,48 mmol) i karbontetraklorid (24,9 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,87 g, 4,93 mmol) og benzoylperoksid (87 mg, 0,35 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i fryser over helgen. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fjernet fra fryseren og tillatt å tine. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering og skyllet med karbontetraklorid (5 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (1,28 g, 85%) som en lett blårød olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,68 g, 3,74 mmol) i acetonitril (9,35 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,60 ml, 3,67 mmol). Etter at tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,60 ml, 3,67 mmol) og acetonitril (9,35 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(naftalen-1-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (1,14 g, 3,4 mmol) i acetonitril (8,5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (75 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 30% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,38 g, 32%) som en lett oransje olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{23}NO_4$ $[M+H]^+$ 354,1700, observert 354,1700; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,42 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,51 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 3 H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 2 H).

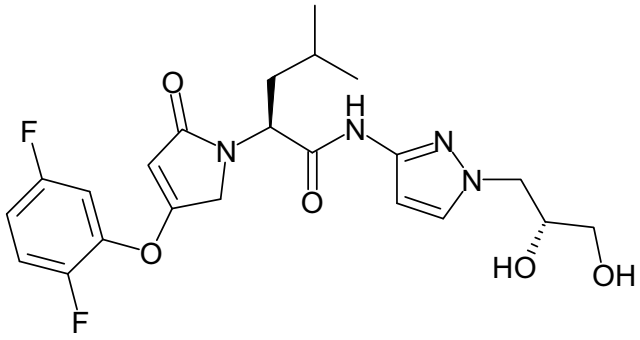
En blanding av (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,38 g, 1,08 mmol) i tetrahydrofuran (8,1 ml) og vann (2,7 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (54 mg, 1,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (50 ml), surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (0,37 g, 99%) som et blekgult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$ 340,1544, observert 340,1545; Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,88 (m, 3 H), 4,33 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, 3 H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 2 H), 12,89 (br. s., 1 H).

En løsning av (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (0,37 g, 1,11 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4,27 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,55 ml, 3,33 mmol), (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,73 g, 1,66 mmol) og en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,24 g, 1,22 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (75 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (1 x 150 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 10-30% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,43 g, 76%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 519,2602, observert 519,2604; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,41 - 1,69 (m, 2 H), 1,70 - 1,85 (m, 1 H), 3,74 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H), 4,28 - 4,44 (m, 2 H), 4,65 - 4,77 (m, 2 H), 4,90 (dd, *J*=10,4, 4,7 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 4 H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H), 10,80 (s, 1 H).

En løsning av (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,43 g, 0,83 mmol) i metanol (8,38 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (24 mg, 0,12 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (50 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2,5-4% metanol/diklormetan) ga (S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,32 g, 80%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{30}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 479,2289, observert 479,2287; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,67 (m, 2 H), 1,71 - 1,84 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,66 - 4,77 (m, 3 H), 4,89 (dd, *J*=10,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,66 (m, 5 H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 101

(S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 2,5-difluor-fenol (1,15 g, 8,91 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,8 mmol) i tetrahydrofuran (13,7 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,33 ml, 8,91 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 2 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (50 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 0,5N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*.

Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 5% etylacetat/heksaner) ga 3-(2,5-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,35 g, 63%) som en klar olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{12}O_3F_2$ $[M+H]^+$ 243,0828, observert 243,0827; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,02 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 (ddd, *J*=8,9, 6,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,51 (td, *J*=9,7, 5,1 Hz, 1 H).

En løsning av 3-(2,5-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,35 g, 5,57 mmol) i karbontetraklorid (30,9 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (1,09 g, 6,13 mmol) og benzoylperoksid (108 mg, 0,44 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp (105°C) i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i kjøleskap natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fjernet fra kjøleskapet. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering og skyllet med karbontetraklorid (25 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(2,5-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g, 87%) som en klar olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (1,28 g, 7,08 mmol) i acetonitril (17,7 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,15 ml, 6,95 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,15 ml, 6,95 mmol) og acetonitril (17,7 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(2,5-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g, 6,44 mmol) i acetonitril (16,1 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (75 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 15-50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,38 g, 17%) som en gul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+H]^+$ 340,1355, observert 340,1355; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,35 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,13 - 4,33 (m, 2 H), 4,73 (dd, *J*=11,5, 4,5 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,13 - 7,35 (m, 1 H), 7,42 - 7,64 (m, 2 H).

En blanding av (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,38 g, 1,11 mmol) i tetrahydrofuran (8,4 ml) og vann (2,8 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (56 mg, 1,34 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (100 ml), surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (3 x 75 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,36 g, 99%) som et lysegult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{17}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 348,1018, observert 348,1018; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,62 (ddd, *J*=14,0, 9,7, 4,4 Hz, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 4,17 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J*=11,6, 4,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,46 - 7,62 (m, 2 H), 12,83 (br. s., 1 H).

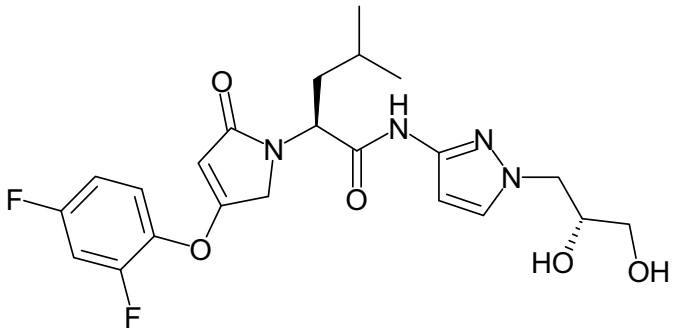
En løsning av (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,36 g, 1,10 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4,25 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,54 ml, 3,31 mmol), (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,73 g, 1,65 mmol) og en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,22 g, 1,16 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (100 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-70% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,36 g, 64%) som et rød/oransje skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257, observert 505,2254; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,95 - 4,14 (m, 3 H), 4,22 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-

amid (0,35 g, 0,70 mmol) i metanol (7,1 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (20 mg, 0,10 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (100 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2-5% metanol/diklormetan) ga (S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,23 g, 71%) som et blek oransje fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 465,1944, observert 465,1943; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 - 7,60 (m, 3 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 102

(S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 2,4-difluor-fenol (0,85 ml, 8,91 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,8 mmol) i tetrahydrofuran (13,7 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,33 ml, 8,91 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 2,5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 0,5N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert, skyllet med diklormetan og

konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 5% etylacetat/heksaner) ga 3-(2,5-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,36 g, 63%) som en klar olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{12}O_3F_2$ $[M+H]^+$ 243,0828, observert 243,0827; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,01 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 1 H), 7,40 (td, *J*=9,0, 5,7 Hz, 1 H), 7,53 (ddd, *J*=11,2, 9,0, 3,0 Hz, 1 H).

En løsning av 3-(2,4-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,35 g, 5,57 mmol) i karbontetraklorid (30,9 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (1,09 g, 6,13 mmol) og benzoylperoksid (108 mg, 0,44 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til tilbakeløp (105°C) i 5 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter plassert i kjøleskap natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fjernet fra kjøleskapet. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering og skyllet med karbontetraklorid (10 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2% etylacetat/heksaner) ga uren 4-brom-3-(2,4-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,45 g, 81%) som en klar olje. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensning.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,90 g, 4,96 mmol) i acetonitril (12,4 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,80 ml, 4,87 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 45 min. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,80 ml, 4,87 mmol) og acetonitril (12,4 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av 4-brom-3-(2,4-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,45 g, 4,51 mmol) i acetonitril (11,3 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 80°C og omrørt natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fortynnet med diklormetan (75 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 100 ml), en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 15-50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,53 g, 35%) som en gul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 362,1174, observert 362,1174; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,34 - 1,51 (m, 1 H), 1,59 (ddd, *J*=13,8, 9,4, 4,4 Hz, 1 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,11 - 4,31 (m, 2

H), 4,71 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 7,07 - 7,27 (m, 1 H), 7,42 - 7,70 (m, 2 H).

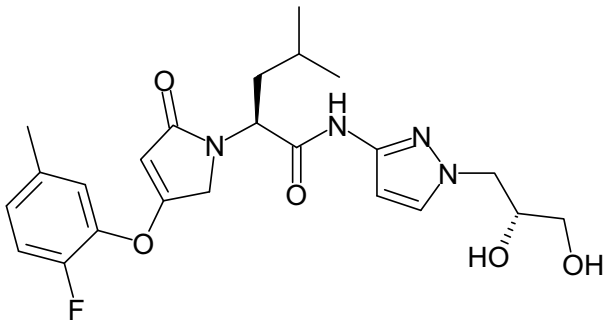
En blanding av (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,53 g, 1,58 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml) og vann (4 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (80 mg, 1,89 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (75 ml), surgjort med en 2N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,50 g, 97%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{17}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 348,1018, observert 348,1018; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 4,15 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J*=11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 12,91 (br. s., 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,49 g, 1,53 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5,9 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,76 ml, 4,59 mmol), (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,01 g, 2,29 mmol) og en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,31 g, 1,60 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (100 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-75% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,63 g, 81%) som et lett oransje skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257, observert 505,2257; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 3,71 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,94 - 4,13 (m, 3 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 7,48 - 7,62 (m, 3 H), 10,79 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,62 g, 1,24 mmol) i metanol (12,4 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (35 mg, 0,18 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (100 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2-5% metanol/diklormetan gradient) ga (S)-2-[4-(2,4-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,46 g, 80%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 465,1944, observert 465,1944; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,89 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,81 - 4,99 (m, 3 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 1 H), 7,48 - 7,66 (m, 3 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 103

(S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 2-fluor-5-metyl-fenol (0,97 ml, 8,91 mmol) og etyl-2-butynoat (2,0 g, 17,8 mmol) i tetrahydrofuran (13,7 ml) ble behandlet med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,33 ml, 8,91 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet ved 130°C i 4 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (100 ml) og vasket med en 2N vandig saltsyreløsning (1 x 100 ml), en 0,5N vandig natriumhydroksid-løsning (1 x 100 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 100 ml). De organiske faser ble deretter tørket over

natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2% etylacetat/heksaner) ga 3-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,12 g, 52%) som en klar olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}O_3F$ $[M+H]^+$ 239,1078, observert 239,1078; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,00 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 7,01 - 7,19 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J*=10,7, 8,3 Hz, 1 H).

En løsning av 3-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,11 g, 4,65 mmol) i diklormetan (18,9 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,87 g, 4,89 mmol) og benzoylperoksid (90 mg, 0,37 mmol). Reaksjonen ble deretter oppvarmet til 75°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og deretter konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 2% etylacetat/heksaner) ga (E)-4-brom-3-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,31 g, 89%) som en lysegul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{14}O_3FBr$ $[M+H]^+$ 317,0183, observert 317,0182; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,07 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 7,11 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,33 (dd, *J*=10,6, 8,5 Hz, 1 H): og (Z)-4-brom-3-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (0,13 g, 9%) som en gyldengul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{14}O_3FBr$ $[M+H]^+$ 317,0183, observert 317,0182; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,97 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 7,20 (dd, *J*=10,7, 8,9 Hz, 1 H).

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,82 g, 4,56 mmol) i acetonitril (11,4 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,74 ml, 4,48 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 45 min. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C, behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,74 ml, 4,48 mmol) og acetonitril (11,4 ml) og deretter oppvarmet til 80°C. Etter å ha oppnådd 80°C ble reaksjonen behandlet med en løsning av (E)-4-brom-3-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,31 g, 4,14 mmol) i acetonitril (10,4 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt i 24 timer. Ved dette tidspunkt ble reaksjonsblandingen avkjølt til 25°C og omrørt ved 25°C i 2 d. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 10-50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,60 g, 43%) som en oransje olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{22}NO_4F$ $[M+H]^+$ 336,1606, observert 336,1607; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H),

0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,73 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 2 H).

En blanding av (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,59 g, 1,77 mmol) i tetrahydrofuran (13,3 ml) og vann (4,4 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (89 mg, 2,13 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med vann (75 ml), surgjort med en 3N vandig saltsyreløsning og deretter ekstrahert med 10% metanol/diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,51 g, 90%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{20}NO_4F$ $[M+H]^+$ 322,1449, observert 322,1447; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 4,13 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J*=11,3, 4,1 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 12,92 (br. s., 1 H).

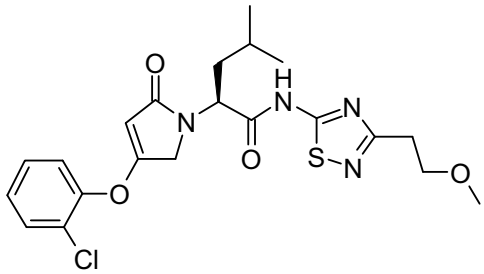
En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,51 g, 1,59 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (6,14 ml) ved 25°C ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,79 ml, 4,79 mmol), (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,06 g, 2,39 mmol) og en løsning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,33 g, 1,67 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C over helgen. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (75 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (1 x 150 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 50-100% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,70 g, 88%) som et oransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}N_4O_5F$ $[M+H]^+$ 501,2508, observert 501,2507; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,96 - 4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,4

Hz, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,70 g, 1,39 mmol) i metanol (13,9 ml) ved 25°C ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (40 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C natten over. Ved dette tidspunkt ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (100 ml) og vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (1 x 150 ml) og en mettet vandig natriumklorid-løsning (1 x 150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved Analogix flash kromatografi (40 g, 1-10% metanol/diklormetan) ga (S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,49 g, 77%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}N_4O_5F$ $[M+H]^+$ 461,2195, observert 461,2194; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,82 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,17 - 3,30 (m, 2 H), 3,68 - 3,79 (m, 1 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 104

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid



Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (4,81 g, 0,090 mol) i toluen (33,5 ml) ved 0°C under argon ble langsomt tilsatt en løsning av 2M trimetylaluminium i toluen (42 ml, 0,084 mol) som opprettholder en temperatur på under 10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer før en løsning av 3-

metoksypropionitril (4,26 g, 0,050 mol) i toluen (16,5 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 80°C og omrørt i 18,5 timer. reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter langsomt hellet over en avkjølt suspensjon av silikagel (50 g) i diklormetan (100 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min, filtrert og silikagelputen vasket godt med metanol. Filtratet ble inndampet og residuet ble gjenoppløst i en løsning av diklormetan/metanol, filtrert og inndampet og ga et fast stoff. Det faste stoffet ble suspendert i en 3N hydrogenklorid-løsning i metanol (20 ml) og omrørt kraftig mens dietyleter (500 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, dekantert og tørket under vakuum og ga 3-metoksy-propionamidin hydroklorid (4,8 g, 69%) som et hvitt, fast stoff.

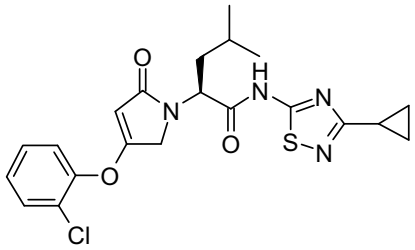
Til en løsning av 3-metoksy-propionamidin hydroklorid (4,8 g, 0,035 mol) i metanol (20 ml) ved 0°C under kraftig omrøring ble tilsatt samtidig dråpevis brom (1,78 ml, 0,035 mol) og en 5,4M natrium metylat løsning i metanol (13 ml, 0,035 mol) over 30 min under opprettholdelse av et lett bromoverskudd basert på farge. Til den resulterende nesten fargeløse suspensjon ble tilsatt dråpevis en løsning av kaliumtiocyanat (3,37 g, 0,035 mol) i metanol (20 ml) over 10 min ved 0-10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 0-10°C og deretter filtrert. Det isolerte materiale ble vasket med metanol og tørket og ga et brunt, fast stoff som ble renset ved flash kromatografi (300 g silikagel 60, 5% metanol/dietyleter) og krystallisert fra dietyleter/heksaner som ga 3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (4,08 g, 74%) som et lysegult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 84 mg, 0,26 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (71 mg, 0,37 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,31 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid (34 mg, 28%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 465,1359, observert 465,1358; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 3,01 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,74 (t, *J*=6,4

Hz, 2 H), 4,19 - 4,36 (m, 1 H), 4,41 - 4,61 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94 - 5,07 (m, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 13,32 (s, 1 H).

Eksempel 105

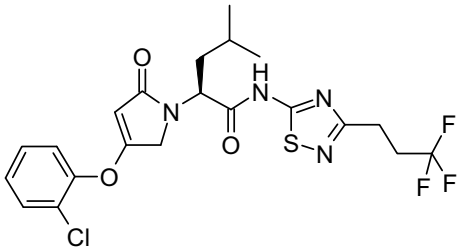
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid



Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 95 mg, 0,29 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (62 mg, 0,32 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid (42 mg, 32%) som et lysoransje, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 447,1252, observert 447,1252; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 0,84 - 0,97 (m, 2 H), 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,39 - 1,56 (m, 1 H), 1,55 - 1,75 (m, 1 H), 1,76 - 1,97 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,99 (dd, *J*=11,0, 4,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 13,26 (s, 1 H).

Eksempel 106

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid



Til en løsning av 4,4,4-trifluor-butyraldehyd (4,3 g, 0,031 mol) i vann (20 ml) ble tilsatt under omrøring en løsning av hydroksylamin-O-sulfonsyre (4,17 g, 0,037 mol) i vann (20 ml). Den resulterende blandingen fikk stå i 12 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 20 ml) og de kombinerte ekstrakter vasket med vann (10 ml) og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet som ga en olje som ble destillert (50°C, 350 mbar) noe som ga 4,4,4-trifluor-butyronitril (4,1 g) som en fargeløs væske.

Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (1,73 g, 0,032 mol) i toluen (15 ml) ved 0°C under argon ble langsomt tilsatt en løsning av 2M trimetylaluminium i toluen (15 ml, 0,030 mol) under opprettholdelse av en temperatur på under 10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer før en løsning av 4,4,4-trifluor-butyronitril (2,45 g, 0,018 mol) i toluen (10 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 80°C og omrørt i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter langsomt hellet over en avkjølt suspensjon av silikagel (20 g) i diklormetan (40 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min, filtrert og silikagelputen vasket godt med metanol. Filtratet ble inndampet og residuet ble gjenoppløst i en løsning av diklormetan/metanol, filtrert og inndampet noe som ga et fast stoff. Det faste stoffet ble suspendert i en hydrogenklorid-løsning (8 ml, 3N i metanol) og omrørt kraftig mens dietyleter (200 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur 1 time og dekantert, vasket med dietyleter (100 ml) dekantert og tørket under vakuum noe som ga 4,4,4-trifluor-butyramidin hydroklorid (2,1 g, 66%) som en rød olje.

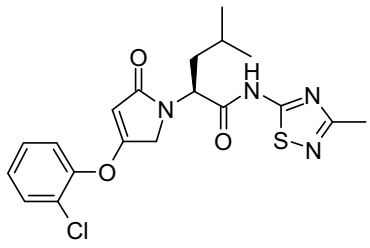
Til en løsning av 4,4,4-trifluor-butyramidin hydroklorid (2,1 g, 0,012 mol) i metanol (10 ml) ved 0°C under kraftig omrøring ble tilsatt samtidig dråpevis brom (0,61 ml, 0,012 mol) og en 5,4M natriummetylatløsning i metanol (4,4 ml, 0,012 mol) over 30 min under opprettholdelse av et lett bromoverskudd basert på farge. Til den resulterende nesten fargeløse suspensjon ble tilsatt dråpevis en løsning av kaliumtiocyanat (1,16 g, 0,012 mol) i metanol (10 ml) over 10 min ved 0-10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 0-10°C og filtrert. Det isolerte

materiale ble vasket med metanol og tørket noe som ga et brunt, fast stoff som ble renset ved flash kromatografi (150 g silikagel 60 5% metanol/dietyleter) og krystallisert fra dietyleter/heksaner som ga 3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (1,43 g, 61%) som en brun olje.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 68 mg, 0,21 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (45 mg, 0,23 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,25 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid (52 mg, 49%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$ $[M+H]^+$ 503,1126, observert 503,1127; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,55 - 1,77 (m, 1 H), 1,77 - 1,97 (m, 1 H), 2,66 - 2,90 (m, 2 H), 3,05 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 7,37 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 13,38 (s, 1 H).

Eksempel 107

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid

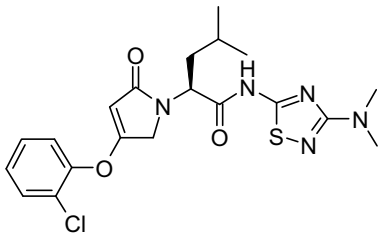


Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 67 mg, 0,21 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (44 mg, 0,23 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (29 mg, 0,22 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 5-amino-3-metyl-1,2,4-tiadiazol (50 mg, 0,43 mmol)

ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid (37 mg, 43%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{21}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 421,1096, observert 421,1095; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 1 H), 1,56 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 4,28 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 5,00 (dd, *J*=10,6, 4,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

Eksempel 108

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-dimetylamino-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid

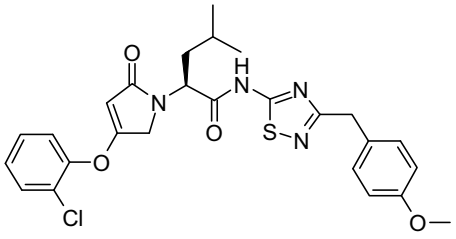


Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 93 mg, 0,29 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (60 mg, 0,31 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (40 mg, 0,30 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før N3,N3-dimetyl-[1,2,4]tiadiazol-3,5-diamin (fremstilt i *Tysk Patent* DE959191 Eksempel 8, 50 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet vandig ammoniumklorid løsning (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-dimetylamino-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid (47 mg, 36%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{24}ClN_5O_3S$ $[M+H]^+$ 450,1361, observert 450,1360; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 1 H), 1,72 - 1,98 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1

H), 4,97 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,36 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 13,08 (s, 1 H).

Eksempel 109

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid



Til en suspensjon av 4-metoksyfenylacetamid (5,06 g, 30,0 mmol) i toluen (10 ml) ble tilsatt 2,6-di-*t*-butyl-4-hydroksytoluen (132 mg, 0,60 mmol) og klorkarbonylsulfenylklorid (5,52 ml, 60,0 mmol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 115°C i 80 min under hvilken tid saltsyre gass ble utviklet hvilket resulterer i en gul løsning. Til denne løsningen ble ytterligere klorkarbonyl-sulfenylklorid (1,38 ml, 15,00 mmol) tilsatt og blandingen oppvarmet i 40 min og fikk stå ved romtemperture natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og omrørt i 10 min før filtrering for å fjerne et beige, fast stoff. Det faste stoffet ble vasket med kald toluen (2 x 10 ml) og filtratet ble konsentrert og renset ved flash kromatografi (silikagel, 20% etylacetat/heksaner) som ga 5-(4-metoksy-benzyl)-[1,3,4]oksatiazol-2-on (1,12 g, 17%) som et gult, fast stoff.

Til en suspensjon av 5-(4-metoksy-benzyl)-[1,3,4]oksatiazol-2-on (335 mg, 1,50 mmol) i mesitylen (3 ml) ble tilsatt 4-toluensulfonylcyanid (572 mg, 3,00 mmol) og den resulterende blandingen oppvarmet til 150°C i 135 min. Den resulterende brune løsning ble avkjølt og renset ved flash kromatografi (silikagel, 0% til 33% etylacetat/heksaner) noe som ga 3-(4-metoksy-benzyl)-5-(toluen-4-sulfonyl)-[1,2,4]tiadiazol (462 mg, 86%) som et mørk gult fast stoff.

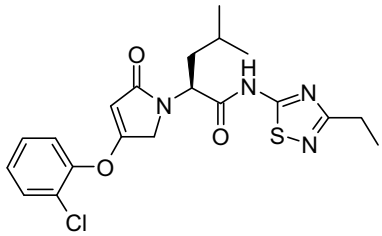
3-(4-metoksy-benzyl)-5-(toluen-4-sulfonyl)-[1,2,4]tiadiazol (361 mg, 1,00 mmol) ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (3 ml) og plassert i en trykkrør. Ammoniakkgass ble boblet inn i løsningen i 5 timer etter hvilken tid røret ble forseglet og rørt ved romtemperatur natten over. Ammoniakkgass ble boblet inn i ytterligere 5 timer, røret forseglet og oppvarmet til 50°C i 2 timer. Karet ble avkjølt til 0°C og hensatt i 5 timer under hvilken tid et beige presipitat ble dannet. Blandingen ble

filtrert og det faste stoffet vasket med kald 1,2-dimetoksyetan (2 x 2 ml) og tørket noe som ga 3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (207 mg, 94%) som et beige, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 60 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (40 mg, 0,21 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,23 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid (48 mg, 49%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 527,1515, observert 527,1514; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,22 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,90 (m, 1 H), 2,76 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,97 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,33 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

Eksempel 110

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-etyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid

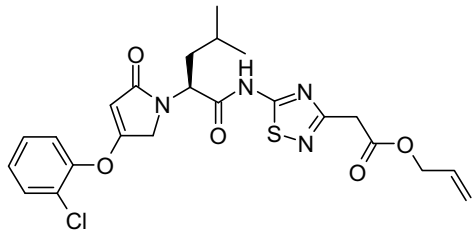


Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 104 mg, 0,32 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (69 mg, 0,36 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (46 mg, 0,34 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-etyl-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,39 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen

ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-etyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid (83 mg, 59%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 435,1252, observert 435,1252; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,53 - 1,72 (m, 1 H), 1,83 (br. s., 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,96 (dd, *J*=11,2, 4,5 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,35 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 13,28 (s, 1 H).

Eksempel 111

(5-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre allylester



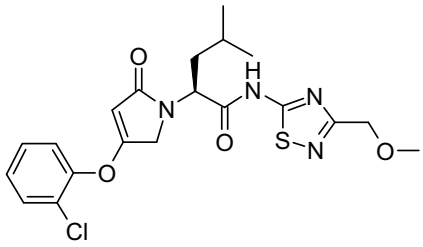
Til allylalkohol (1 L) ved -20°C ble tilsatt tionylklorid (55 ml, 0,76 mol) dråpevis over 20 min. Til denne løsningen ble tilsatt (5-*t*-butoksykarbonylamino-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre (fremstilt som beskrevet i *Chem. Ber*. **1954**, *87*, 57, 178 g, 0,687 mol) i små porsjoner. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C under hvilken tid gass ble utviklet og holdt ved denne temperatur i 3,5 timer. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten under hvilken tid et krystallinsk, fast stoff ble dannet. Det faste stoffet ble isolert ved filtrering, vasket med allylalkohol og dietyleter og tørket som ga (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-karbaminsyre allylester (160 g, 99%) som et hvitt, krystallinsk fast stoff: Sm.p.= 159-161°C.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 132 mg, 0,41 mmol) i diklormetan (2,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (91 mg, 0,47 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (62 mg, 0,46 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre allyester-

hydroklorid (1:1) (100 mg, 0,50 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann) noe som ga (5-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre allylester (145 mg, 70%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{25}ClN_4O_5S$ $[M+H]^+$ 505,1307, observert 505,1306; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,57 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,30 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, *J*=11,3, 5,6 Hz, 1 H), 5,16 - 5,35 (m, 2 H), 5,77 - 6,01 (m, 1 H), 7,37 (ddd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 13,43 (s, 1 H).

Eksempel 112

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid



Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (4,81 g, 0,090 mol) i toluen (33,5 ml) ved 0°C under argon ble langsomt tilsatt en løsning av 2M trimetylaluminium i toluen (42 ml, 0,030 mol) under opprettholdelse av en temperatur på under 10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer før en løsning av 3-metoksyacetonitril (5,56 g, 0,050 mol) i toluen (16,5 ml) ble tilsatt. Et fint lett gult presipitat ble dannet og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 80°C og fikk stå i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter langsomt hellet over en avkjølt suspensjon av silikagel (40 g) i diklormetan (100 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min, filtrert og silikagelputen vasket godt med metanol. Filtratet ble inndampet og residuet ble gjenoppløst i en løsning av diklormetan/metanol, filtrert og inndampet noe som ga et fast stoff. Det faste stoffet ble suspendert i en 3N hydrogenklorid-løsning i metanol (20 ml) og omrørt kraftig mens dietyleter (500 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur (30 min) dekantert, vasket med dietyleter (250 ml) dekantert og

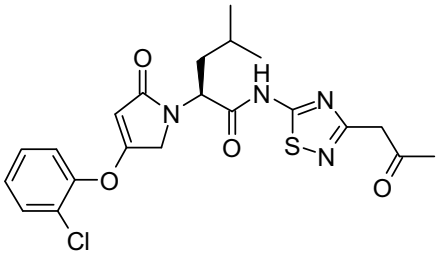
tørket under vakuum noe som ga 2-metoksy-acetamidin hydroklorid (4,66 g, 75%) som et lett gult halvfast stoff.

Til en løsning av 2-metoksy-acetamidin hydroklorid (4,66 g, 0,037 mol) i metanol (20 ml) ved 0°C under kraftig omrøring ble samtidig tilsatt dråpevis brom (1,90 ml, 0,037 mol) og en 5,4M natriummetylatløsning i metanol (13,7 ml, 0,037 mol) over 30 min under opprettholdelse av ett lett bromoverskudd basert på farge. Til den resulterende nesten fargeløse suspensjon ble tilsatt dråpevis en løsning av kaliumtiocyanat (3,64 g, 0,037 mol) i metanol (20 ml) over 10 min ved 0-10°C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 0-10°C og filtrert. Det isolerte materiale ble vasket med metanol og tørket noe som ga et brunt, fast stoff som ble renset ved flash kromatografi (silikagel 60, 5% metanol/dietyleter) og krystallisert fra dietyleter/heksaner noe som ga 3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (3,25 g, 60%) som et lysegult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 94 mg, 0,29 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (61 mg, 0,32 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-ylamin (50 mg, 0,34 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid (62 mg, 47%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 451,1202, observert 451,1202; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,60 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 4,30 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 5,02 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 13,40 (s, 1 H).

Eksempel 113

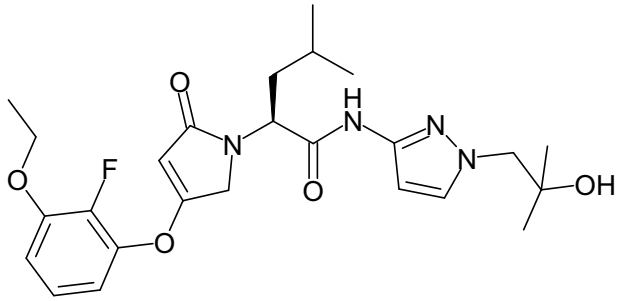
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-okso-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid



Til en løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 90 mg, 0,28 mmol) i diklormetan (1,00 ml) ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (67 mg, 0,35 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 5 min før 1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl)-2-propanon (56 mg, 0,29 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C natten over. Blandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid (1 ml), inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Gilson semi-prep; Supelcosil ABZ+Pluss 12 µM 25 cm x 21,2 mm kolonne 20-95% acetonitril/vann gradient) noe som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-okso-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid (51 mg, 40%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 463,1202, observert 463,1202; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,59 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,29 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 1 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,54 (m, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 13,37 (s, 1 H).

Eksempel 114

(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 3-etoksy-2-fluor-fenylboronsyre (10,0 g, 0,054 mol) i tetrahydrofuran (150 ml) ble tilsatt iseddik (60 ml). Den resulterende blandingen ble

avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 8 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 23 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet, hvilket gir 3-etoksy-2-fluor-fenol (6,00 g, 71%) som en brun olje.

Til en omrørt blanding av 3-etoksy-2-fluor-fenol (6,00 g, 0,038 mol) og etyl-2-butynoat (8,60 g, 0,077 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (5,80 g, 0,038 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 7 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet, (E)-3-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester, ble oppnådd som en brun olje (6,00 g, 58%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,00 g, 0,022 mol) oppløst i karbontetraklorid (70 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (5,97 g, 0,034 mol) og benzoylperoksid (75%, 0,72 g, 2,2 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 128 g; 0% til 10% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,40 g, 82%) som en uren gul olje.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,50 g, 19,4 mmol) oppløst i acetonitril (50 ml) inneholdende *N,N*-diisopropyletylamin (2,58 g, 20 mmol) ble tilsatt (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,35 g) i acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,30 g, 10 mmol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (6 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C i 2 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 10% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-

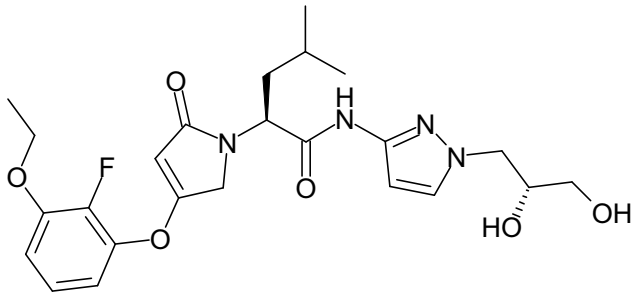
2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,40 g, 68%) som et gult halvfast stoff.

En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,40 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 30 ml, 0,015 mol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 H og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (2,00 g, 87%) som et hvitt, fast stoff etter triturering med dietyleter.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,460 g, 1,31 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Eksempel 80, 0,264 g, 1,70 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,22 g, 2,76 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,340 g, 2,63 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,350 g, 55%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{33}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 489,2508, observert 489,2508, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,63 - 1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,15 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 1 H), 7,07 - 7,26 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 115

(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



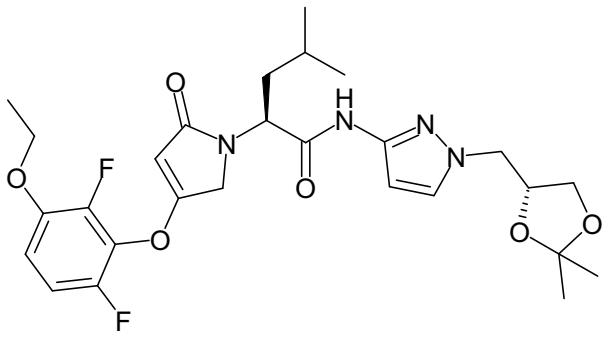
Til en løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 114, 570 mg, 1,62 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 382 mg, 1,94 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,43 g, 3,23 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,417 g, 3,23 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 10% til 80% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,750 g, 87%) som et hvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,750 g, 1,41 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter konsentrasjon oppnås (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,650 g, 94%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{31}FN_4O_6$, $[M+H]^+$ 491,2301 observert 491,2298; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,34 (t, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 3,19 - 3,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,92 (m, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,7 Hz, 2 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d,

J=18,4 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,80 - 4,90 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,90 - 4,97 (m, 1 H), 6,38 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,00 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,06 - 7,22 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,75 (br. s., 1 H).

Eksempel 116

(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 3-etoksy-2,6-difluor-fenylboronsyre (5,0 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran (80 ml) ble tilsatt iseddik (30 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 4 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk kommer til romtemperatur og omrørt i 65 timer. Blandingen ble inndampet og residuet oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet noe som ga 3-etoksy-2,6-difluor-fenol (4,25 g, 99%) som en brun olje.

Til en omrørt blanding av 3-etoksy-2,6-difluor-fenol (4,26 g, 0,024 mol) og etyl-2-butynoat (5,48 g, 0,049 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (3,73 g, 0,025 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet ble renset ved ISCO kolonnekromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 20% etylacetat/heksaner) som ga (E)-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,63 g, 66%) som et hvitt, krystallinsk fast stoff.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,60 g, 0,016 mol) oppløst i karbontetraklorid (30 ml) under en nitrogen-

atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,60 g, 0,026 mol) og benzoylperoksid (0,39 g, 0,002 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 24 timer. Til denne blandingen ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,00 g, 0,013 mol) og benzoylperoksid (0,200 g, 0,0013 mol) og den resulterende blandingen oppvarmet i ytterligere 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, succinimidet fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,38 g, 24%) som en olje.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (6,00 g, 0,033 mol) oppløst i acetonitril (50 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,05 g) i acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (7,27 g, 0,056 mol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C, i 4 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 100 g, 5% til 60% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,80 g, 28%) som en olje.

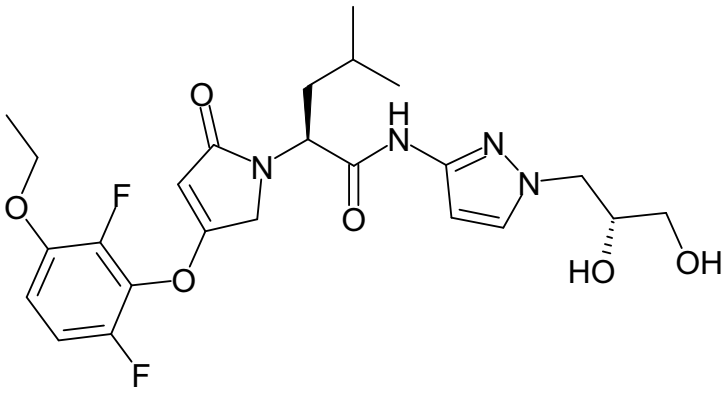
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,68 g, 0,004 mol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 18 ml, 0,009 mol). Blandingen ble omrørt ved 5°C i 3 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre, (1,56 g, 96%), som et blekbrunt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,837 g, 2,27 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (50 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,559 g, 2,83 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-

tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,505 g, 3,40 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,732 g, 5,66 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og Den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 50% til 90% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (1,180 g, 95%) som et blekgult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observert 549,2514, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,96 - 4,19 (m, 5 H), 4,27 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,27 (dt, *J*=9,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 117

(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

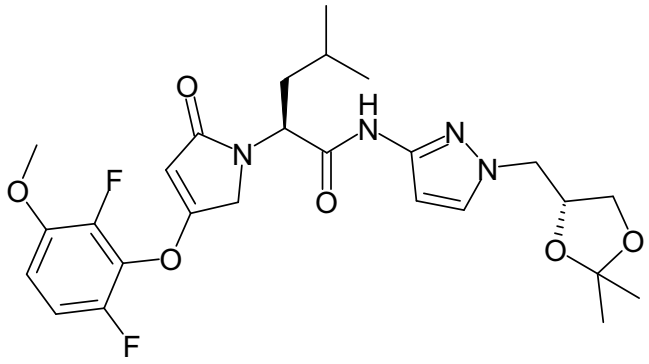


En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 116, 1,140 g, 2,08 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (150 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over

magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 30% til 100% (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,780 g, 74%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 509,2206 observert 509,2206; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,71 - 3,94 (m, 2 H), 4,04 - 4,20 (m, 3 H), 4,26 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,3, 4,5 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,09 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 118

(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 2,6-difluor-3-metoksy-fenylboronsyre (10,0 g, 0,053 mol) i tetrahydrofuran (160 ml) ble tilsatt iseddik (60 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 8 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 120 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet noe som ga 2,6-difluor-3-metoksy-fenol (7,50 g, 88%) som et blekbrunt, fast stoff.

Til en omrørt blanding av 2,6-difluor-3-metoksy-fenol (5,00 g, 0,031 mol) og etyl-2-butynoat (7,00 g, 0,062 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,76 g, 0,031 mol) i tetrahydrofuran (10 ml) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp

natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved ISCO kolonnekromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 0% til 15%) etylacetat/heksaner som ga (E)-3-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,42 g, 76%) som en fargeløs olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,42 g, 0,024 mol) oppløst i karbontetraklorid (60 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (6,30 g, 0,035 mol) og benzoylperoksid (0,45 g, 0,002 mol). Etter et tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 15% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,41 g, 29%) som et hvitt, fast stoff.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (2,42 g, 13,3 mmol) oppløst i acetonitril (100 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,34 g) i acetonitril (10 ml) og trietylamin (2,90 g, 0,029 mol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C, i 1,5 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 10 til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,254 g, 10%) som en olje.

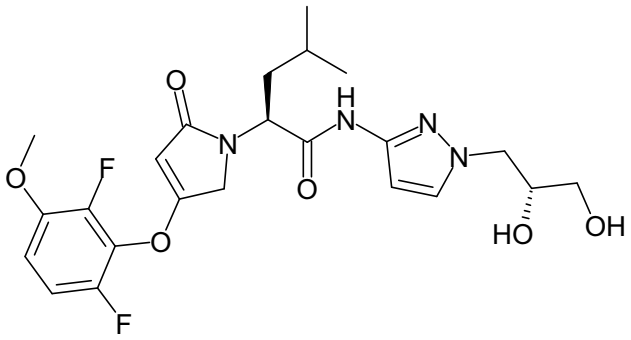
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,254 g, 0,001 mol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 3 ml, 0,002 mol). Blandingen ble omrørt ved 5°C i 3 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2)

og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre, (0,212 g, 87%), som et lysebrunt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,200 g, 0,56 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (7 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,139 g, 0,70 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,374 g, 0,85 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,193 g, 1,49 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 50% til 90% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,193 g, 64%) som et blekbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{32}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 535,2363, observert 535,2363, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,27 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,35 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,18 (td, *J*=9,3, 5,1 Hz, 1 H), 7,30 (td, *J*=9,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 119

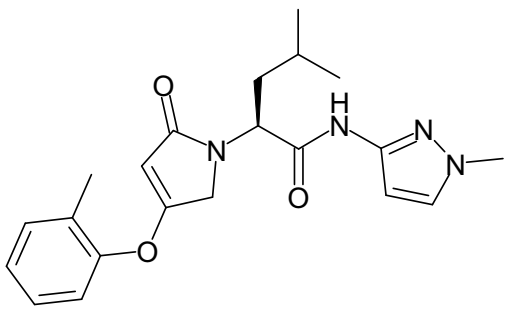
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 118, 0,163 g, 0,30 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (7,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved ISCO kolonnekromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 30% til 100%, (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,135 g, 90%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{28}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 495,205 observert 495,205; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,87 (m, 1 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,86 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 2,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=4,8 Hz, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 4,94 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,40 (br. s., 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 1 H), 7,53 (br. s., 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

Eksempel 120

(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid



Til en omrørt blanding av 2-metyl-fenol (4,90 g, 0,045 mol) og etyl-2-butynoat (10,1 g, 0,09 mol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (6,80 g, 0,045 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet, (E)-3-o-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester, ble oppnådd som en brun olje (6,45 g, 65%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-o-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (6,45 g, 0,029 mol) oppløst i karbontetraklorid (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (7,80 g, 0,044 mol) og benzoylperoksid (1,00 g, 0,004 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g; 0% til 18% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-o-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (5,00 g) som en uren brun olje.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,05 g, 0,017 mol) oppløst i acetonitril (50 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-o-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (5,00 g) i acetonitril (10 ml) og trietylamin (2,50 g, 0,025 mol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, løsningsmidlene fjernet og residuet deretter hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (15 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C i 4 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre-metylester (1,50 g, 28%).

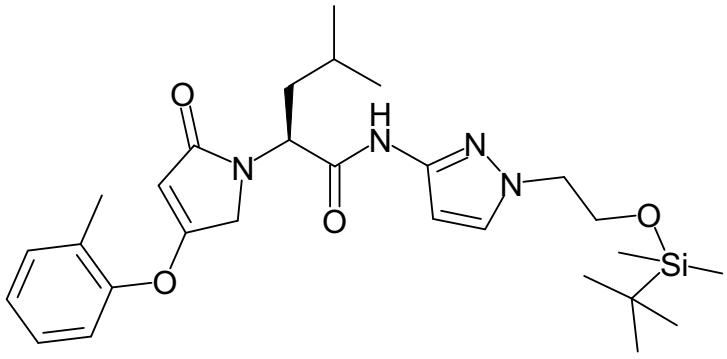
En løsning inneholdende (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre-metylester (1,50 g, 4,7 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 20 ml, 10,0 mmol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 3 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den

vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (1,30 g, 91%) som et gyldenbrunt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (0,208 g, 0,69 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble tilsatt 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (0,080 g, 0,82 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,620 g, 1,40 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,150 g, 1,48 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og Den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 20% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,050 g, 19%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{26}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 383,2078, observert 383,2077, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,92 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 121

(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid

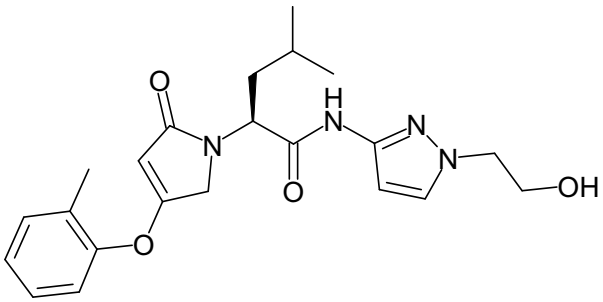


Til en løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 120, 0,250 g, 0,82 mmol) i *N,N*-

dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Eksempel 67, 0,240 g, 0,99 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,707 g, 1,60 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,163 g, 1,61 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 0% til 40% etylacetat/heksaner) som ga (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid (0,229 g, 53%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{42}N_4O_4Si$ $[M+H]^+$ 527,3048, observert 527,3048, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 -0,07 (s, 6 H), 0,80 (s, 9 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,85 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,06 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 122

(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

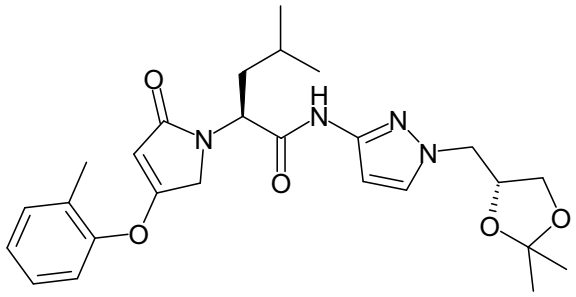


Til en løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid (fremstilt som i Eksempel 121, 200 mg, 0,38 mmol) i etanol (15 ml) ble tilsatt konsentrert saltsyre (10 dråper). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time deretter hellet over i etylacetat (100 ml) og den organiske fasen vasket med vann (100 ml) og saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet som ga, etter

utgnidning med dietyleter/heksan, (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,110 g, 71%) som et gråhvitt, fast stoff.

Eksempel 123

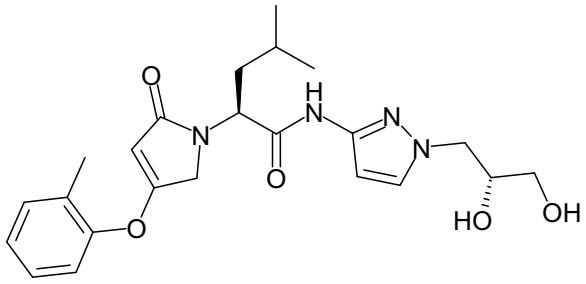
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 120, 0,228 g, 0,75 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,192 g, 0,97 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,663 g, 1,50 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,153 g, 1,51 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 30% til 70% etylacetat/heksaner) som ga (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,175 g, 48%) som et rosa, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 483,2602, observert 483,2603, ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 124

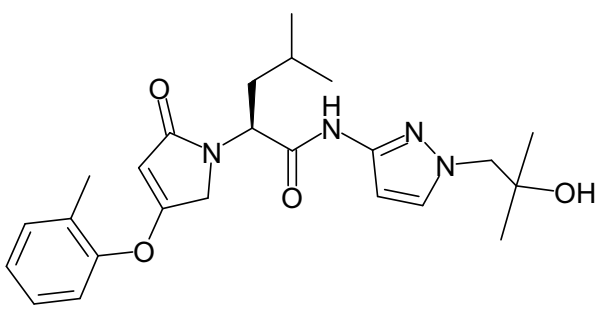
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 123, 0,150 g, 0,31 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Oppkonsentrering ga, (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,080 g, 58%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{30}N_4O_5$, $[M+H]^+$ 443,2289 observert 443,2289; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 (br. s., 1 H), 3,85 (dd, *J*=13,0, 7,2 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,64 - 4,75 (m, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 3 H), 7,34 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 125

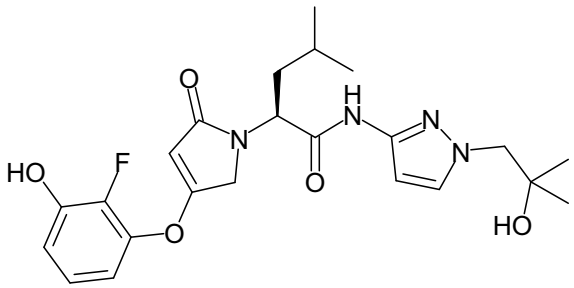
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 120, 0,214 g, 0,71 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4,5 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,142 g, 0,91 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,618 g, 1,40 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,142 g, 1,40 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,112 g, 36%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 441,2497, observert 441,2496, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,89 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,85 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,89 (br. s., 2 H), 4,20 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,11 - 7,32 (m, 3 H), 7,35 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

Eksempel 126

(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 2-fluor-3-metoksy-fenylboronsyre (10,0 g, 0,059 mol) i tetrahydrofuran (160 ml) ble tilsatt iseddik (60 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 8 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 65 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre

(0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet som ga 2-fluor-3-metoksy-fenol (6,77 g, 81%) som en blekgul olje.

Til en omrørt blanding av 2-fluor-3-metoksy-fenol (3,88 g, 0,027 mol) og metyl-2-butynoat (5,97 g, 0,061 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,64 g, 0,030 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet tørket under høyvakuum som ga (E)-3-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (4,37 g, 63%) som en fargeløs olje og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,35 g, 18 mmol) oppløst i karbontetraklorid (60 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,52 g, 0,025 mol) og benzoylperoksid (0,29 g, 0,001 mol). Etter at tilsetning var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 100 g; 0% til 15% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (5,75 g, 99%) som en blekgul olje.

Til en løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (4,93 g, 0,027 mol) oppløst i acetonitril (50 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (5,75 g) i acetonitril (10 ml) og trietylamin (5,66 g, 0,056 mol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, løsningsmidlene inndampet og residuet hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C i 4 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 20% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,50 g, 24%) som en brun olje.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,35 g, 3,83 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt en bortribromid i diklormetan løsning (1 M, 11,50 ml, 11,50 mmol) ved 0°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer og deretter hellet over i isvann inneholdende saltsyre (2N, 30 ml). Den organiske fasen ble separert, vasket med vann og saltvann. Løsningsmidlene ble fjernet ved inndampning og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 50 g, 30% til 100% (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,05 g, 81%) som en brun olje.

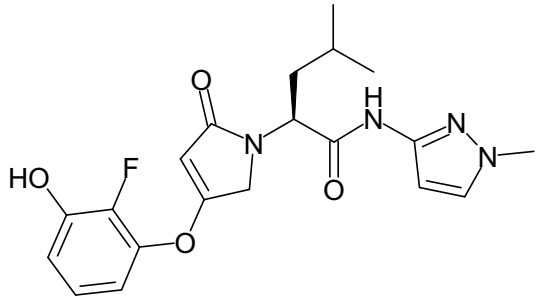
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,00 g, 0,003 mol) i tetrahydrofuran (18 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 18 ml, 0,009 mol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 2 H og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og the dietyleterlag kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,82 g, 86%) som et blekt oransje fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,100 g, 0,31 mmol) i diklormetan (3 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,100 g, 0,64 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,137 g, 0,31 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,04 g, 0,31 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble ekstrahert med etylacetat og vasket med en sitronsyreløsning. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved omvendt fase HPLC (C_{18}, 20% til 100% acetonitril/vann) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,097 g, 57%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 461,2195, observert 461,2194, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,57 (ddd, *J*=13,6, 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H),

3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 10,36 (br. s., 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 127

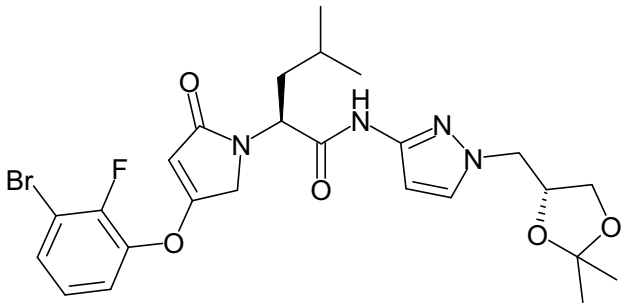
(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid



Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 126, 0,226 g, 0,70 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble tilsatt 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (0,340 g, 3,50 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,340 g, 0,77 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,108 g, 0,84 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble ekstrahert med etylacetat og vasket med en sitronsyreløsning. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 10% til 100% (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,115 g, 41%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{23}FN_4O_4$ [M+Na]+ 425,1595, observert 425,1597, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,45 (m, 1 H), 1,53 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 2 H), 6,40 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H), 10,35 (br. s., 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 128

(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 3-brom-2-fluor-fenylboronsyre (25,0 g, 0,114 mol) i tetrahydrofuran (250 ml) ble tilsatt iseddik (150 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 25 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 24 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet som ga 3-brom-2-fluor-fenol (19,50 g, 89%) som et brunt, fast stoff.

Til en omrørt blanding av 3-brom-2-fluor-fenol (19,5 g, 0,102 mol) og etyl-2-butynoat (22,0 g, 0,196 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (15,6 g, 0,102 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp for natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet tørket under høyvakuum som ga (E)-3-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester som en brun olje (21,5 g, 69%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (21,50 g, 0,071 mol) oppløst i karbontetraklorid (200 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (17,7 g, 0,100 mol) og benzoylperoksid (2,50 g, 0,010 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco

RediSep Flash Kolonne 330 g; 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (18,00 g, 66%) som en uren blekgult fast stoff.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin etylester-hydroklorid (12,4 g, 63,0 mmol) oppløst i acetonitril (250 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt trietylamin (8,16 g, 0,081 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med trietylamin (8,16 g, 0,081 mol) og oppvarmet til 85°C på hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (12,0 g) ble tilsatt langsomt over 15 min. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g, 10% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (3,00 g, 23%) som en oransje olje.

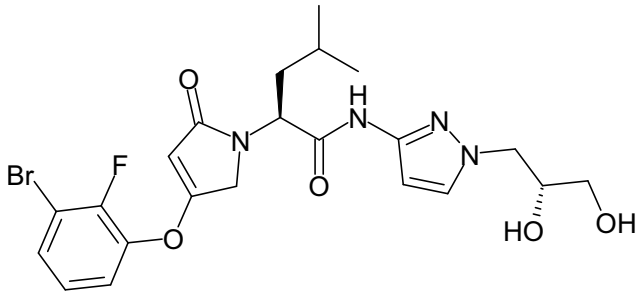
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,260 g, 0,63 mmol) i tetrahydrofuran (8 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 3 ml, 1,5 mmol). Blandingen ble omrørt ved 15°C i 3 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og the dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre, (0,250 g, 100%), som et gult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,250 g, 0,65 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,166 g, 0,84 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,576 g, 1,30 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,140 g, 1,37 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 10% til 50% etylacetat/heksaner) som

ga (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,200 g, 55%) som et dunaktig pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{30}BrFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 565,1457, observert 565,1457, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 2 H), 4,24 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,27 (td, *J*=8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 129

(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

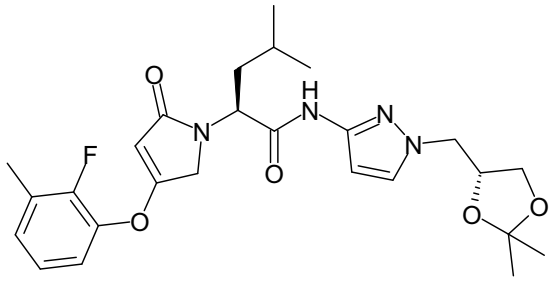


En løsning av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 128, 0,175 g, 0,31 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (8 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter konsentrasjon ble oppnådd (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,160 g, 98%) som et rosa, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{26}BrFN_4O_5$, $[M+H]^+$ 525,1144. observert 525,1143; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,49 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H),

4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,27 (td, *J*=8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 130

(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 2-fluor-3-metyl-fenylboronsyre (25,0 g, 0,162 mol) i tetrahydrofuran (220 ml) ble tilsatt iseddik (150 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 30 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 24 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet som ga 2-fluor-3-metyl-fenol (20,0 g, 98%) som en olje.

Til en omrørt blanding av 2-fluor-3-metyl-fenol (20,0 g, 0,158 mol) og etyl-2-butynoat (33,6 g, 0,300 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (25,4 g, 0,167 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residue renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g, 0% til 15% etylacetat/heksaner) som ga (E)-3-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,40 g, 23%) som en klar olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,40 g, 0,035 mol) oppløst i karbontetraklorid (100 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (8,80 g, 0,049 mol) og benzoylperoksid (1,20 g, 0,005 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 5

timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 15% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,80 g, 97%) som en uren gul olje,.

Til en løsning av (L)-leucin etylester-hydroklorid (6,20 g, 0,032 mol) suspendert i acetonitril (100 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,00 g) i acetonitril (10 ml) og trietylamin (6,50 g, 0,064 mol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, løsningsmidlene fjernet ved inndampning og resiudet hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (15 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C, i 2 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 10% til 60% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (1,50 g, 27%) som en oransje olje.

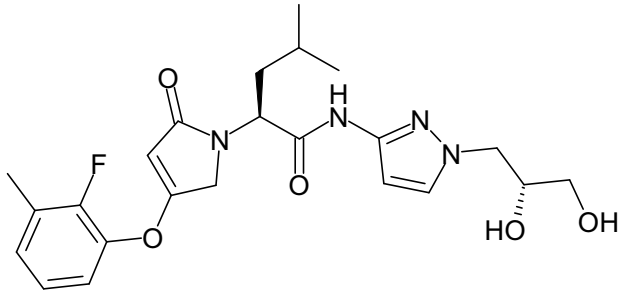
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (1,50 g, 0,004 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 20 ml, 0,010 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,2 g, 87%) som et gyldenbrunt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,254 g, 0,79 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,187 g, 0,95 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,795 g, 1,80 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,194 g, 1,90 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat.

Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,200 g, 51%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 501,2508, observert 501,2511, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,35 (kin, *J*=5,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,34 (m, 3 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 131

(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

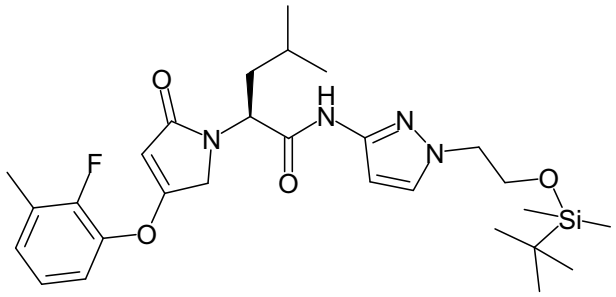


En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 130, 0,170 g, 0,34 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (15 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Honsentrasjon ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,080 g, 51%) som et gråhvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 461,2195 observert 461,2198; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d,

J=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,36 (m, 3 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 132

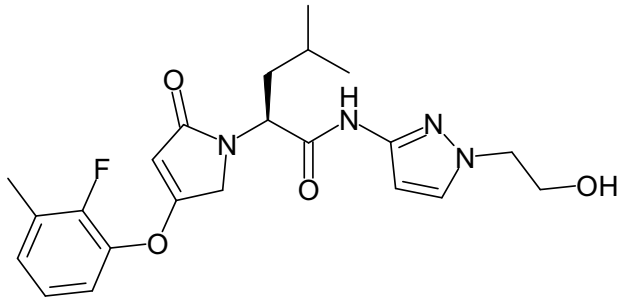
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid



Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 130, 0,248 g, 0,77 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Eksempel 67, 0,223 g, 0,92 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,680 g, 1,54 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,150 g, 1,47 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 60% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid (0,250 g, 59%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{41}FN_4O_4Si$ $[M+H]^+$ 545,2954, observert 545,2955, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 -0,08 (s, 6 H), 0,79 (s, 9 H), 0,89 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 2 H), 4,06 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,33 (m, 3 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 133

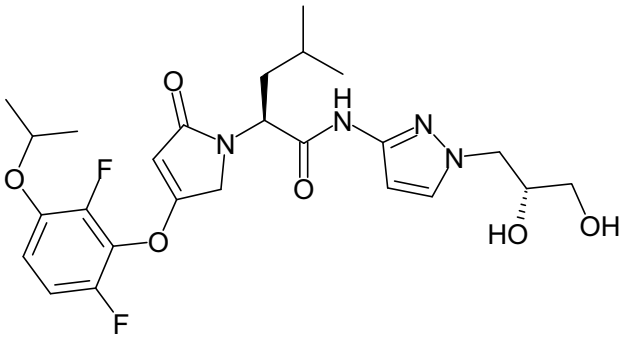
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid (fremstilt som i Eksempel 132, 0,220 g, 0,40 mmol) i etanol (15 ml) ble tilsatt konsentrert saltsyre (10 dråper). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter hellet over i etylacetat (100 ml) og den organiske fasen vasket med vann (100 ml) og saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet som ga, etter utgnidning med dietyleter/heksaner, (S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,130 g, 75%) som et gråhvitt, fast stoff.

Eksempel 134

(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av 2,6-difluor-3-isopropoksy-fenylboronsyre (10,0 g, 0,046 mol) i tetrahydrofuran (160 ml) ble tilsatt iseddik (60 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 8 ml) ble tilsatt. Den

resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 40 timer. Blandingen ble inndampet og residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet noe som ga 2,6-difluor-3-isopropoksy-fenol (8,70 g, 100%) som en brun olje.

Til en omrørt blanding av 2,6-difluor-3-isopropoksy-fenol (5,74 g, 0,031 mol) og etyl-2-butynoat (6,85 g, 0,061 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,64 g, 0,030 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet som ga (E)-3-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester som en brun olje (6,85 g, 75%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,85 g, 0,023 mol) oppløst i karbontetraklorid (50 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,47 g, 0,025 mol) og benzoylperoksid (0,74 g, 0,003 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 15% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,30 g, 73%) som en uren lysegul olje.

(L)-leucin metylester-hydroklorid (6,00 g, 0,033 mol) og *N,N*-diisopropyletylamin (4,50 g, 0,035 mol) ble suspendert i acetonitril (50 ml) og den resulterende blandingen oppvarmet til 60°C før (E)-4-brom-3-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,30 g) i acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (4,50 g, 0,035 mol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, løsningsmidlene inndampet og residuet hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (7 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C, i 2 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 10% til 40% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-

fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,10 g, 47%) som en brun olje.

En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,10 g, 0,008 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 35 ml, 0,018 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 H og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (2,64 g, 88%) som et gyldenbrunt, fast stoff.

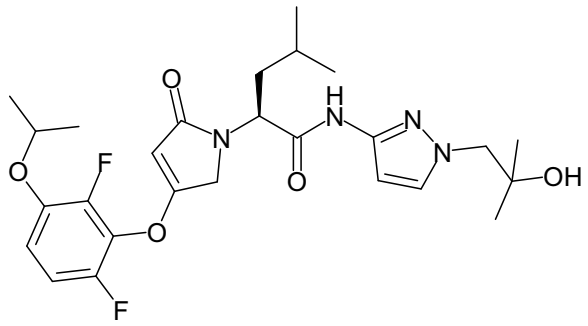
Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,530 g, 1,38 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,354 g, 1,79 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,21 g, 2,73 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,356 g, 2,75 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,500 g, 64%) som et gråhvitt fast stoff.

En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,500 g, 0,89 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (40 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,450 g, 97%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{32}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 523,2363 observert 523,2363; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,3, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,57 - 4,68 (m, 2 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 135

(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

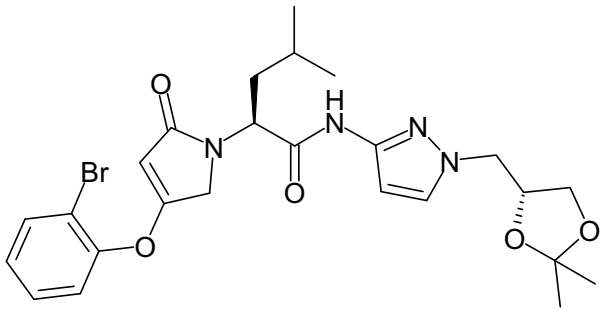


Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 134, 0,363 g, 0,95 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,190 g, 1,22 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,884 g, 2,00 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,258 g, 2,00 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 5% til 80% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,280 g, 57%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 521,2570, observert 521,2574, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,28 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H), 1,35 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H),

4,57 - 4,71 (m, 3 H), 4,88 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 2 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 136

(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 2-brom-fenol (9,02 g, 0,052 mol) og etyl-2-butynoat (11,7 g, 0,104 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (8,05 g, 0,053 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet ble fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet tørket under høyvakuum som ga (E)-3-(2-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester som en gul olje (10,0 g, 67%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,0 g, 0,035 mol) oppløst i karbontetraklorid (80 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (9,00 g, 0,051 mol) og benzoylperoksid (1,20 g, 0,005 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g; 0% til 15% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (9,00 g, 70%) som en uren gul olje.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,00 g, 0,017 mol) suspendert i acetonitril (80 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletyl-amin (2,70 g, 0,021 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble

blandingen omrørt ved 60°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (2,7 g, 2,10 mmol) og oppvarmet til 85°C at som time, (E)-4-brom-3-(2-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,00 g) i acetonitril (70 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt i 96 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,00 g, 38%) som en oransje olje.

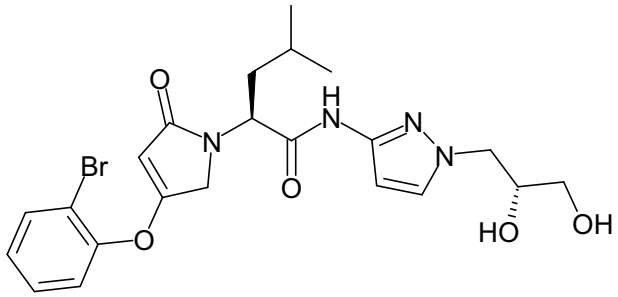
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,00 g, 0,005 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 21 ml, 0,011 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 H og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,90 g, 99%) som et gyldenbrunt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,260 g, 0,71 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,180 g, 0,91 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,663 g, 1,50 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,200 g, 1,55 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og Den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 20% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,290 g, 75%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}BrN_4O_5$ $[M+H]^+$ 547,1551, observert 547,1549, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3

H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,8 Hz, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,35 (kin, *J*=5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,90 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 137

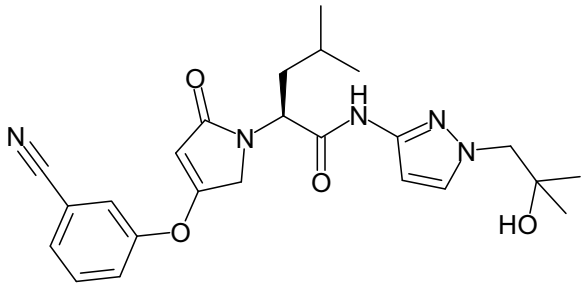
(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 136, 0,270 g, 0,49 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga, (S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,250 g, 100%) som et amorft fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}BrN_4O_5$, $[M+H]^+$ 507,1238 observert 507,1237; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,85 (m, 2 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,94 (m, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 3 H), 7,79 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 138

(S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 3-hydroksy-benzonitril (3,30 g, 0,028 mol) og metyl-2-butynoat (5,40 g, 0,055 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,20 g, 0,028 mol) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet fortynnet i dietyleter og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet tørket under høyvakuum som ga (E)-3-(3-cyano-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester som en olje (4,60 g, 76%) og anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-cyano-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (4,60 g, 0,021 mol) oppløst i karbontetraklorid (80 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (5,60 g, 0,031 mol) og benzoylperoksid (0,68 g, 0,003 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(3-cyano-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (5,00 g, 80%) som en uren lysegul olje.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,50 g, 0,019 mol) suspendert i acetonitril (60 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,00 g, 0,023 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (3 g, 0,023 mol) og oppvarmet til 85°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(3-cyano-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,00 g) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med mettet ammoniumklorid, vann, en mettet natriumklorid-løsning og tørket

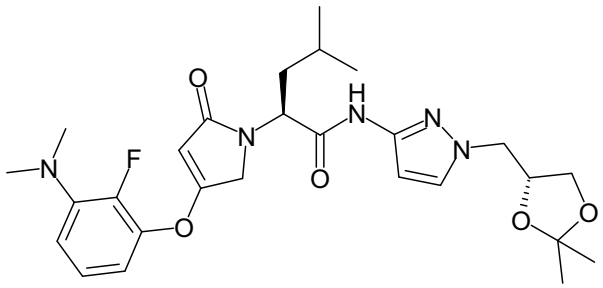
over natriumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 30% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,20 g, 42%) som en gul olje.

En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (2,20 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 28 ml, 0,014 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,80 g, 85%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,205 g, 0,65 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,131 g, 0,84 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,574 g, 1,30 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,168 g, 1,30 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,150 g, 51%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{29}N_5O_4$ $[M+H]^+$ 452,2293, observert 42,2292, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,65 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, *J*=10,7, 4,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,80 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 139

(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en blanding av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 128, 0,850 g, 2,05 mmol), palladium(II) acetat (0,050 g, 0,22 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (0,250 g, 0,40 mmol) og cesiumkarbonat (1,90 g, 5,83 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) ble tilsatt en dimetylamin løsning i tetrahydrofuran (2M, 3 ml, 6,00 mmol) og den resulterende blandingen ble forseglet i en rør og oppvarmet ved 100°C i 6 timer. Den avkjølte løsningen ble hellet over i etylacetat (100 ml), filtrert og filtratet vasket med vann, saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Den resulterende blandingen ble filtrert, inndampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 10% til 60% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,261 g, 34%) som en gul olje.

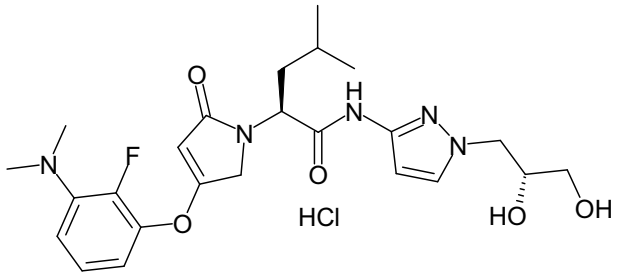
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,261 g, 0,001 mol) i tetrahydrofuran (4 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 2 ml, 0,001 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble tørket under høyvakuum og skyllet med dietyleter, hvilket gir (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre litiumsalt (0,257 g, 100%) som et gult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre litiumsalt (0,257 g, 0,73 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,160 g, 0,81 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (1,91 g, 4,32 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske

fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 75% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,200 g, 51%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{36}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ 530,2773, observert 530,2771, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,85 (m, 1 H), 2,82 (s, 6 H), 3,74 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,95 (m, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 2 H), 7,12 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 140

(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid

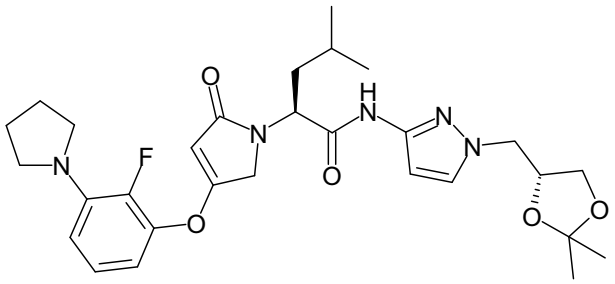


En løsning av (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 139, 0,180 g, 0,34 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet behandlet med en mettet natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og konsentrert. Residuet ble tatt opp i etylacetat og behandlet med saltsyre i dietyleter. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble vasket med dietyleter, acetonitril og tørket noe som ga (S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre hydrokloridsalt [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,090 g, 54%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for

$C_{24}H_{32}FN_5O_5$, $[M+H]^+$ 490,246 observert 490,2459; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,81 (s, 6 H), 3,18 - 3,39 (m, 2 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,79 - 4,89 (m, 2 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,84 - 6,96 (m, 2 H), 7,05 - 7,20 (m, 1 H), 7,52 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 141

(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



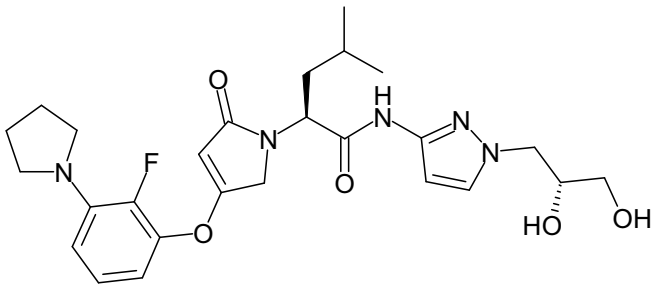
Til en blanding av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 128, 0,300 g, 0,72 mmol), palladium(II) acetat (0,023 g, 0,10 mmol), 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (0,124 g, 0,20 mmol) og cesiumkarbonat (0,650 g, 1,99 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml) ble tilsatt pyrrolidin (0,103 g, 1,45 mmol) og den resulterende blandingen oppvarmet til 100°C i et forseglet rør under argon i 6 timer. Den resulterende blandingen ble tatt opp i etylacetat og vann, separert og den organiske fasen vasket med en mettet natriumklorid-løsning og konsentrert. Residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 50 g, 5% til 40% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,120, 41%) som en olje.

En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,120 g, 0,29 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 1,2 ml, 0,6 mmol). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble skyllet med dietyleter noe som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre litiumsalt (0,140 g, 100%) som et gult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,140 g, 0,37 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,090 g, 0,46 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,655 g, 1,48 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 0% til 80% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,110 g, 53%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{38}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ 556,2930, observert 556,2928, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,29,1,31 (2 x s, 3 H), 1,35 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,83 (m, 1 H), 1,84 - 1,95 (m, 4 H), 3,29 - 3,39 (m, 4 H), 3,73 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 2 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,59 - 6,70 (m, 2 H), 7,03 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 142

(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

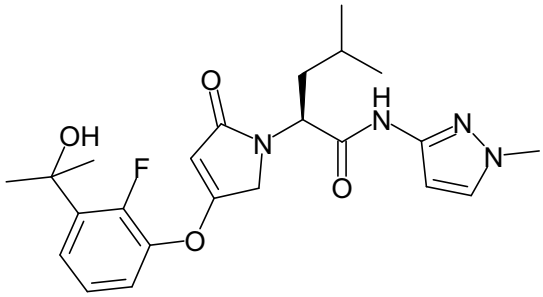


En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 141, 0,095 g, 0,17 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over

magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga, (S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,050 g, 57%) som et gråhvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}FN_5O_5$, $[M+H]^+$ 516,2617 observert 516,2613; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 2,00 (m, 4 H), 3,22 - 3,35 (m, 6 H), 3,75 (br. s., 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,83 - 4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,60 - 6,71 (m, 2 H), 7,03 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 143

(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid



Til en løsning av (3-acetyl-2-fluorfenyl)boronsyre (10,0 g, 0,055 mol) i tetrahydrofuran (160 ml) ble tilsatt iseddik (60 ml). Den resulterende blandingen ble avkjølt til 0°C før hydrogenperoksid (50% vandig løsning, 8 ml) ble tilsatt. Den resulterende blandingen fikk komme til romtemperatur og omrørt i 5 timer. Blandingen ble inndampet og residuet oppløst i etylacetat, vasket med saltsyre (0,5N), vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket, filtrert og inndampet som ga 1-(2-fluor-3-hydroksy-fenyl)-etanon (8,50 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

Til en løsning av 1-(2-fluor-3-hydroksy-fenyl)-etanon (8,50 g, 55,0 mmol) i tetrahydrofuran (80 ml) ble langsomt tilsatt en metylmagnesiumbromidløsning i dietyleter (3,0 M, 46,5 ml, 0,15 mol) ved -78°C. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78°C i 10 min og deretter tillatt å komme til romtemperatur og omrørt i ytterligere 40 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter (100 ml) og avkjølt i et isbad før en vandig saltsyreløsning (1N, 200 ml) ble tilsatt dråpevis. Den bifasiske blandingen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med dietyleter (2 x 60 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med vann, saltvann og tørket over

natriumsulfat. Den resulterende blandingen ble filtrert og inndampet og den resulterende olje tørket under vakuum noe som ga 2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenol (9,40 g, 100%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en omrørt blanding av 2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenol (5,00 g, 0,029 mol) og etyl-2-butynoat (6,50 g, 0,058 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,48 g, 0,029 mol) i tetrahydrofuran (5 ml) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp natten over. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet fortynnet i etylacetat og vasket først med 1N vandig saltsyre, deretter 10% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet tørket under høyvakuum. Residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; (5% til 30% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-3-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (3,96 g, 48%) som et hvitt, fast stoff.

Til en omrørt blanding av (E)-3-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (3,96 g, 0,014 mol) oppløst i diklormetan (50 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (2,67 g, 0,015 mol) og 2,2'-azobis(2,4-dimetylvaleronitril) (0,348 g, 1,4 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med en mettet natriumklorid-løsning og inndampet. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 5% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (3,30 g, 65%) som en uren blekgul olje.

Til en oppvarmet løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (2,00 g, 11,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,50 g, 11,6 mmol) suspendert i acetonitril (30 ml) ble tilsatt (E)-4-brom-3-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (3,30 g) i acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,50 g, 11,6 mmol) og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, konsentrert og deretter hellet over i etylacetat. Blandingen ble filtrert for å fjerne salter og filtratet vasket sukksesivt med mettet ammoniumklorid, vann og saltvann. Løsningen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (12 ml) og deretter overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 160°C, i 2 timer. Råproduktet oppnådd etter vandig opparbeidelse ble renset ved ISCO flash

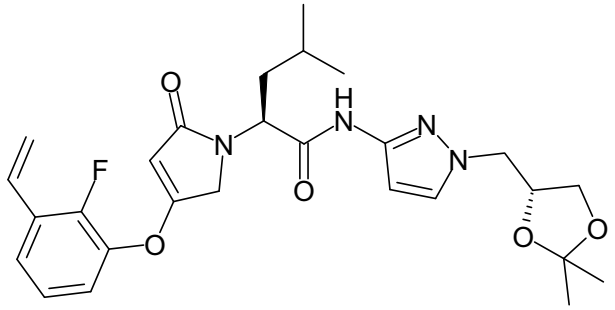
kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 20% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (2,05 g, 59%) som en gul olje.

En løsning inneholdende (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (2,00 g, 0,005 mol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 20 ml, 0,010 mol). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2 H og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1,93 g, 100%) som et dunaktig fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (0,392 g, 1,07 mmol) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (0,208 g, 2,14 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,522 g, 1,18 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og *N,N*-diisopropyletylamin (0,304 g, 2,35 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 112 g, 60% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,441 g, 92%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 445,2246, observert 445,2246, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

Eksempel 144

(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en blanding av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 128, 0,624 g, 1,51 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,200 g, 0,17 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (7 ml) ble tilsatt tributyl(vinyl)tinn (0,652 g, 2,05 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved 80°C i 14 timer. Blandingen ble tatt opp i etylacetat og fortynnet saltsyre og separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert, inndampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 50 g, 10% til 50% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,400 g, 73%) som en klar olje.

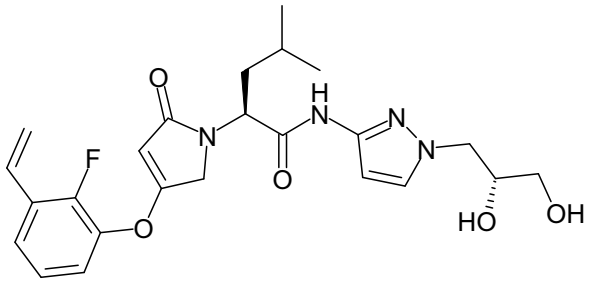
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,400 g, 0,001 mol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-monohydrat (0,5N, 3 ml, 0,002 mol). Blandingen ble omrørt ved 20°C i 2 timer og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,35 g, 95%) som et hvitt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,215 g, 0,64 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,153 g, 0,78 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,530 g, 1,20 mmol). Blandingen ble

omrørt ved 0°C og trietylamin (0,122 g, 1,21 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 80% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,214 g, 65%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{33}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 513,2508, observert 513,2505, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,35 (dq, *J*=6,0, 5,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,81 - 4,93 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 5,52 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J*=17,8, 11,4 Hz, 1 H), 7,27 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 (td, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 145

(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

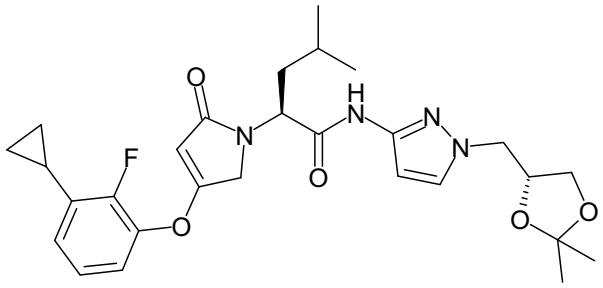


En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 144, 0,200 g, 0,39 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga, (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,100 g, 54%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for

$C_{24}H_{29}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 473,2195 observert 473,2196; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 3,17 - 3,31 (m, 2 H), 3,63 - 3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,78 - 4,96 (m, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 5,50 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 5,98 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J*=17,6, 11,4 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 7,52 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,59 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 146

(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en blanding av (S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 128, 1,2 g, 2,9 mmol), palladium(II) acetat (0,035 g, 0,15 mmol), tricykloheksylfosfin (0,084 g, 0,30 mmol) og trikaliumfosfat (2,0 g, 9,0 mmol) i toluen (8 ml) ble tilsatt cyklopropylboronsyre (0,325 g, 3,8 mmol) og vann (0,2 ml) og den resulterende blandingen ble spylet med nitrogen og overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet ved 130°C, i 2,5 timer. Blandingen ble tatt opp i etylacetat og fortynnet saltsyre og separert. Den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g, 0% til 50% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,80 g, 74%) som et blekgult, fast stoff.

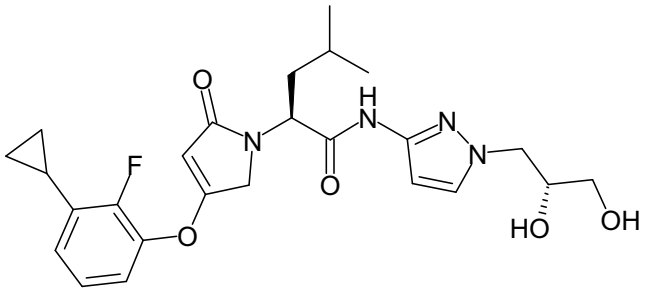
En løsning inneholdende (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-etylester (0,800 g, 0,002 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ble behandlet med en vandig løsning av litiumhydroksid-

monohydrat (0,5N, 15 ml, 0,008 mol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og løsningsmidlene inndampet. Residuet ble oppløst i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med fortynnet saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,71 g, 96%) som et gult, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,200 g, 0,58 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,136 g, 0,69 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,530 g, 1,20 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,122 g, 1,21 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 25 g, 10% til 70% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,250 g, 82%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{35}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 527,2664, observert 527,2665, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,67 - 0,83 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,08 (m, 2 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 1,99 - 2,15 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,0, 6,2 Hz, 1 H), 4,00 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,94 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 147

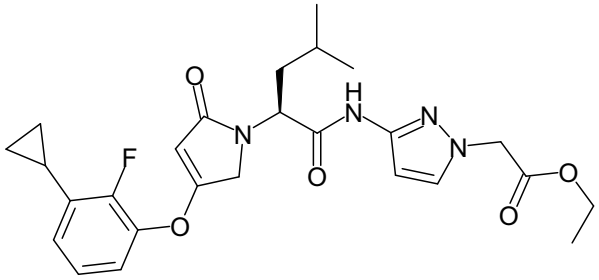
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 146, 0,225 g, 0,43 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (12 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga, (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,130 g, 63%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 487,2351 observert 487,2352; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,01 - 2,15 (m, 1 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 6,41 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,15 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 148

(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester

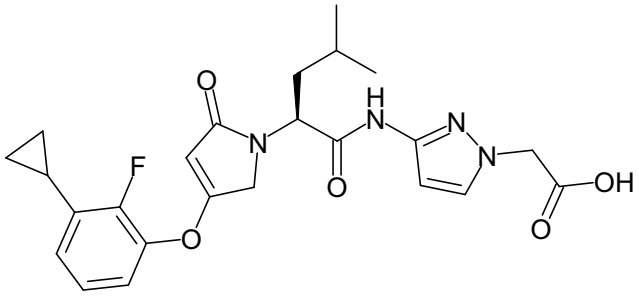


Til en løsning av (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 146, 0,305 g, 0,88 mmol) i

N,N-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt (3-amino-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester (0,180 g, 1,06 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,778 g, 1,76 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C og trietylamin (0,183 g, 1,81 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og løsningsmidlene ble avdampet. Residuet ble behandlet med etylacetat og ammoniumklorid-løsning og den organiske fasen separert. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 0% til 70% etylacetat/heksaner) som ga (3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester (0,090 g, 21%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{31}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 499,2351, observert 499,2352, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,72 - 0,82 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,20 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,85 (m, 1 H), 2,00 - 2,18 (m, 1 H), 4,14 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86 - 4,91 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 6,48 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

Eksempel 149

(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre

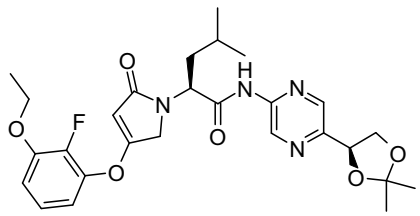


Til en løsning av (3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 148, 0,130 g, 0,26 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble tilsatt en vandig litiumhydroksid-løsning (0,5N, 2 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet nøytralisert med 1N vandig saltsyre, ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med vann, mettet natriumklorid-løsning og tørket over

natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet noe som ga (3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre (0,118 g, 96%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 471,2038 observert 471,2036; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,85 - 4,93 (m, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 150

(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid

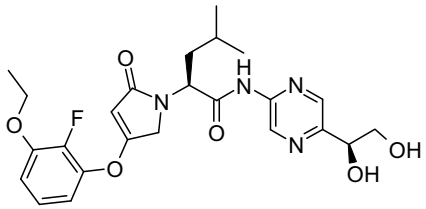


En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 114, 0,351 g, 1,00 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med en 2M oksalylklorid-løsning i diklormetan (0,6 ml, 1,20 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-ylamin (fremstilt i *PCT Int. Appl.* WO2004052869, Eksempel 54 metode B 0,195 g, 1,00 mmol) i diklormetan (5 ml) og pyridin (162 µL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, saltvann og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 10% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid (0,335 g, 63%) som et dunaktig hvitt fast stoff: HRMS m/z beregnet for $C_{27}H_{33}FN_4O_6$ $[M+H]^+$ 529,2457, observert 529,2457; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

300 MHz) δ 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56 - 1,72 (m, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 3,94 (dd, *J*=8,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,15 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, *J*=8,2, 6,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,04 (dd, *J*=11,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,17 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 11,25 (s, 1 H) ppm.

Eksempel 151

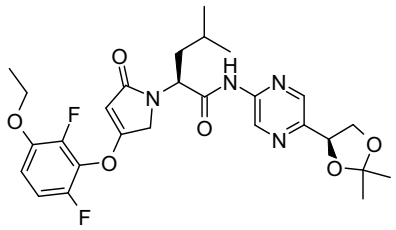
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 150, 0,300 g, 0,57 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble behandlet med 1N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 10% til 100% (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid (0,188 g, 68%) som et dunaktig hvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{29}FN_4O_6$, $[M+H]^+$ 489,2144 observert 489,2143; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 3,47 - 3,61 (m, 1 H), 3,68 (dt, *J*=10,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,15 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,53 - 4,68 (m, 2 H), 4,73 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,03 (dd, *J*=10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H).

Eksempel 152

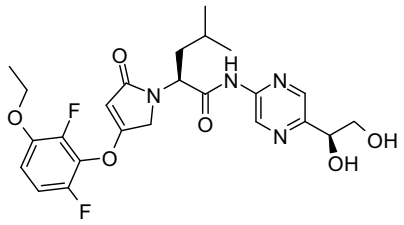
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 116, 0,369 g, 1,00 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med en 2M oksalylklorid-løsning i diklormetan (0,5 ml, 1,00 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, tørket under vakuum og residuet oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med 5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-ylamin (fremstilt i *PCT Int. Appl.* WO2004052869, Eksempel 54 metode B 0,195 g, 1,00 mmol) i diklormetan og pyridin (162 µL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, saltvann og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 10% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid (0,277 g, 51%) som et dunaktig hvitt fast stoff: HRMS m/z beregnet for $C_{27}H_{32}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 547,2363, observert 547,2366; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 3,94 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,26 - 4,41 (m, 2 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 5,03 (dd, *J*=10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,17 (t, *J*=6,6 Hz, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 11,27 (s, 1 H) ppm.

Eksempel 153

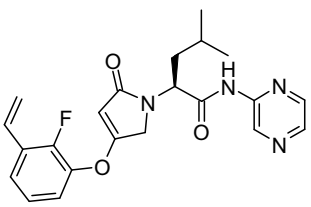
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 152, 0,251 g, 0,46 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med 1N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 10% til 100% (9:1 diklormetan:metanol)/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid (0,210 g, 90%) som et dunaktig hvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{28}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 507,2050 observert 507,2051; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,40 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,93 (m, 1 H), 3,42 - 3,62 (m, 1 H), 3,61 - 3,74 (m, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,31 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,51 - 4,69 (m, 2 H), 4,73 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 5,02 (dd, *J*=10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,55 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

Eksempel 154

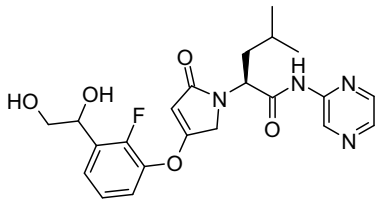
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid



En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 144, 0,350 g, 1,05 mmol) i diklormetan (8 ml) ble behandlet med en 2M oksalylklorid-løsning i diklormetan (0,5 ml, 1,00 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Brusing ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og tørket under vakuum. Residuet ble oppløst i diklormetan (8 ml) og behandlet med en løsning av pyrazin-2-ylamin (0,110 g, 1,16 mmol) oppløst i en blanding av tetrahydrofuran (1 ml) diklormehtan (2 ml) og pyridin (169 µL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N vandig saltsyre, saltvann og tørket. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 10% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (0,085 g, 20%) som et gråhvitt, fast stoff: HRMS m/z beregnet for $C_{22}H_{23}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ 411,1827, observert 411,1828; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0,93 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,94 (m, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 5,05 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,52 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, *J*=17,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J*=17,7, 11,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,31 - 7,49 (m, 1 H), 7,61 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,40 - 8,45 (m, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H) ppm.

Eksempel 155

(S)-2-{4-[3-(1,2-dihydroksy-etyl)-2-fluor-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid

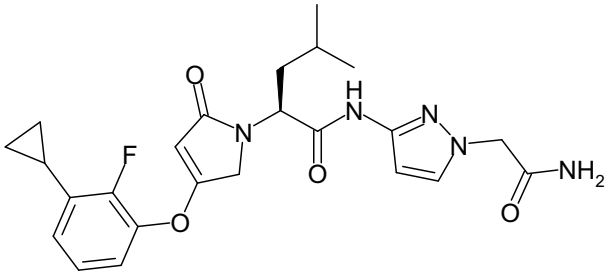


Til en løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (fremstilt som i Eksempel 154, 0,076 g, 0,19 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble tilsatt 4-metylmorfolin N-oksid (0,044 g, 0,38 mmol) og en osmium tetroksid løsning (0,25 ml, 2,5 vekt.% i t-butanol). Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og den organiske fasen ble vasket med 1N

vandig saltsyre (100 ml), en mettet natriumklorid-løsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet ble utgnidd med dietyleter som ga (S)-2-{4-[3-(1,2-dihydroksy-etyl)-2-fluor-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (0,040 g, 49%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HRMS m/z beregnet for $C_{22}H_{25}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 445,1882, observert 445,1880; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,92 (t, J=7,1 Hz, 6 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,94 (m, 1 H), 3,38 - 3,57 (m, 3 H), 4,24 (dd, J=18,4, 4,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=18,7 Hz, 1 H), 4,79 - 4,90 (m, 2 H), 4,95 - 5,09 (m, 1 H), 5,51 (br. s., 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 (br. s., 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,18 (br. s., 1 H).

Eksempel 156

(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-karbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid

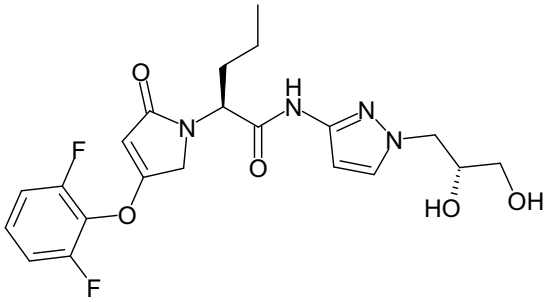


En løsning av (3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre (fremstilt som i Eksempel 149, 0,100 g, 0,21 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med en 2M oksalylklorid-løsning i diklormetan (0,13 ml, 0,26 mmol) og *N,N*-dimetylformamid (1 dråpe). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, tørket under vakuum og residuet oppløst i diklormetan (4 ml) og behandlet med ammoniumhydroksid (4 ml) og den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved 25°C, under nitrogen i 30 min. Løsningsmidlene ble fjernet og residuet ble renset ved Gilson omvendt fase HPLC (C_{18}, 5% til 95% acetonitril/vann). Det isolerte ren fraksjon ble tatt opp i etylacetat (25 ml), vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning tørket og inndampet som ga (S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-karbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,025 g, 25%) som et gult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,38 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 1,99 - 2,16 (m, 1 H), 4,22 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H),

4,83 - 4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 (br. s., 1 H), 7,58 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 157

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Tørr saltsyregass ble boblet gjennom en blanding av (S)-2-amino-pentansyre (1,00 g, 8,53 mmol) i metanol avkjølt til 0°C i 5 min. Karet ble forseglet og blandingen oppvarmet til 50°C natten over. Blandingen ble avkjølt, løsningsmidlet fjernet og residuet behandlet med metanol (gjentatt 3 X). Residuet ble utgnidd med dietyleter, tørket under høyvakuum, hvilket gir (S)-2-amino-pentansyre-metylester-hydroklorid (1,21 g, 85%) som et lysegult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,12 - 1,51 (m, 2 H), 1,76 (m, *J*=6,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,98 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H), 8,59 (br. s., 3 H).

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-pentansyre-metylester-hydroklorid (0,170 g, 1,30 mmol) oppløst i acetonitril (4 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,134 g, 1,03 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med en andre ekvivalent *N,N*-diisopropyletylamin (0,134 g, 1,03 mmol) og oppvarmet til 85°C at som time, 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 36, 0,300 g, 0,98 mmol) i acetonitril (6 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og konsentrert. Residuet ble oppløst i diklormetan vasket med 1N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og det oppnådde råproduktet ble renset ved AnaLogix flash kromatografi (Supelco Flash Kolonne 23 g, 30% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-

pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,088 g, 28%) som en lysebrun olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,08 - 1,44 (m, 2 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 4,65 (dd, *J*=8,6, 7,1 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 7,03 - 7,66 (m, 3 H).

Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,108 g, 0,33 mol) i tetrahydrofuran:vann (1:1, 8 ml) ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (0,042 g 1,00 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfaser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre, (0,086 g, 87%), som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{15}F_2NO_4$ $[M+H]^+$ 312, observert 312.

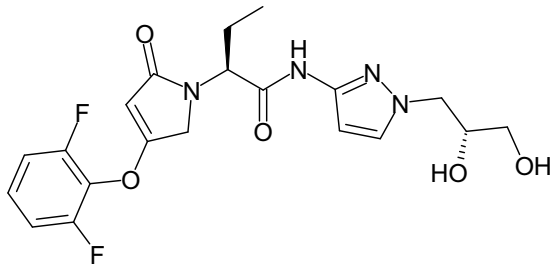
Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre (0,086 g, 0,28 mmol) i tørr *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,068 g, 0,34 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,183 g, 0,41 mmol). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,109 g, 0,85 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en ammoniumklorid-løsning, en mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved AnaLogix flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g, 100% etylacetat) som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,102 g, 75%) som et lysegult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,10 - 1,43 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,77 (q, *J*=7,7 Hz, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,79 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,102 g, 0,21 mmol) i metanol (5 ml) ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre (0,008 g, 0,04 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over.

Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og diklormetan ble satt til residuet. Den resulterende blandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet noe som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,068 g, 73%) som et lett gråtт fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{24}F_2N_4O_5$, $[M+H]^+$ 451,1788, observert 451,1781; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,12 - 1,43 (m, 2 H), 1,77 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 4,78 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 3 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 158

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid



Tørr saltsyregass ble boblet gjennom en løsning av (S)-2-amino-smørsyre (1,00 g, 9,70 mmol) i metanol avkjølt til 0°C i 5 min. Karet ble forseglet og blandingen oppvarmet til 50°C natten over. Blandingen ble avkjølt, løsningsmidlet fjernet og residuet behandlet med metanol (gjentatt 3 X). Residuet ble utgnidd med dietyleter, tørket under høyvakuum, hvilket gir (S)-2-amino-smørsyre-metylester (1,34 g, 90%) som et lysegult, fast stoff. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,58 - 1,99 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,99 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,55 (br. s., 3 H).

Til en omrørt blanding av (S)-2-amino-smørsyre-metylester-hydroklorid (0,210 g, 1,79 mmol) oppløst i acetonitril (5 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,193 g, 1,49 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med en andre ekvivalent *N,N*-diisopropyletylamin (0,193 g, 1,49 mmol) og oppvarmet til 85°C på hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-

metylester (fremstilt som i Eksempel 36, 0,400 g, 1,30 mmol) i acetonitril (6 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og konsentrert. Residuet ble oppløst i diklormetan, vasket med 1N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og det oppnådde råproduktet ble renset med AnaLogix flash kromatografi (Supelco Flash Kolonne 23 g, 30% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre-metylester (0,119 g, 29%) som en lysebrun olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{15}F_2NO_4$ $[M+H]^+$ 312, observert 312.

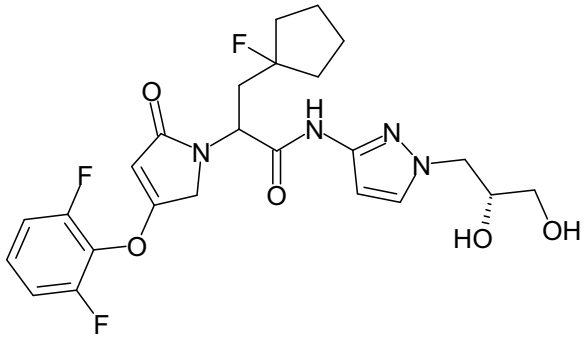
Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre-metylester (0,119 g, 0,38 mol) i tetrahydrofuran:vann (1:1, 8 ml) ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (0,050 g 1,19 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og vasket med dietyleter og eterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfaser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre (0,090 g, 83%) som et gråhvitt, fast stoff,1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,60 - 2,06 (m, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,43 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21 - 7,54 (m, 3 H), 12,94 (br. s., 1 H).

Til en løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre (0,090 g, 0,30 mmol) i tørr *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49 0,075 g, 0,38 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,200 g, 0,45 mmol). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,117 g, 0,91 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en ammoniumklorid-løsning, en mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved AnaLogix flash kromatografi (AnaLogix SuperFlash Flash Kolonne 23 g, 100% etylacetat) noe som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid (0,061 g, 42%) som et gråhvitt fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 477 observert 477.

En løsning av (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid (0,061 g, 0,13 mmol) i metanol (5 ml) ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre (0,020 g, 0,11 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og diklormetan ble satt til residuet. Den resulterende blandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og råproduktet renset ved HPLC (Dynamaks Impaq C_{18}, 5% til 95% acetonitril/vann) noe som ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid (9 mg, 16%) som et gråhvitt fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{22}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$, 437,1361 observert 437,1362; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,65 - 1,93 (m, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,69 - 3,90 (m, 2 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,62 - 4,75 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 3 H), 7,52 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,67 (s, 1 H)

Eksempel 159

2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionamid



Til en blanding av *N*-bromsuccinimid (11,7 g, 0,065 mol) i vann (40 ml) avkjølt i et isbad ble tilsatt metylen-cyklopentan (5,08 g, 0,061 mol) og den resulterende blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Blandingen ble fortynnet med vann (200 ml) og deretter ekstrahert med dietyleter (2 x 200 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med en natrium bisulfat-løsning (1N, 150 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved AnaLogix flash kromatografi (AnaLogix SuperFlash Flash Kolonne 400 g, 5% til 20% etylacetat/heksaner) som ga 1-brommetyl-cyklopentanol (6,81 g, 61%) som en klar olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,56 - 2,19 (m, 9 H), 3,60 (br. s., 2 H).

Til en løsning av 1-brommetyl-cyklopentanol (6,81 g, 0,038 mol) i dietyleter (100 ml) ble tilsatt pulverisert kaliumhydroksid (2,77 g, 0,049 mol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble filtrert og filterkaken vasket med dietyleter. Filtratet ble konsentrert forsiktig under vakuum (150 mbar) som ga 1-oksa-spiro[2.4]heptan (3,73 g, 100%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,59 - 2,03 (m, 8 H), 2,85 (s, 2 H).

Til en løsning av 1-oksa-spiro[2.4]heptan (3,73 g, 0,038 mol) i metyl *t*-butyleter (60 ml) ved -30°C ble tilsatt pyridin hydrofluorid (70% løsning, 3,12 g, 0,109 mol) langsomt over 30 min. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur natten over. Blandingen ble hellet over i vann og forsiktig nøytralisert med en mettet natriumkarbonat-løsning. Den organiske fasen ble separert og vasket med mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved AnaLogix flash kromatografi (AnaLogix SuperFlash Flash Kolonne 100 g, 15% etylacetat/heksaner) som ga (1-fluor-cyklopentyl)-metanol (1,06 g, 24%) som en klar olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,51 - 2,16 (m, 10 H), 3,71 (m, *J*=20,8 Hz, 2 H).

Til en løsning av (1-fluor-cyklopentyl)-metanol (1,06 g, 8,97 mmol) og trietylamin (0,995 g, 9,83 mmol) i vannfri diklormetan (40 ml) ved -30°C ble tilsatt trifluormetansulfonsyreanhydrid (2,78 g, 9,87 mmol) over 30 min. Blandingen ble oppvarmet til 0°C og omrørt i 1,5 timer. Den resulterende blandingen ble fortynnet med diklormetan, hellet over i is og nøytralisert med 1N vandig saltsyre. Blandingen ble separert og den organiske fasen vasket med en 20% natriumkarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Den resulterende blandingen ble filtrert og inndampet noe som ga trifluor-metansulfonsyre 1-fluor-cyklopentylmetylester (2 g, 89%) som en brun olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,51 - 2,25 (m, 8 H), 4,57 (d, *J*=19,6 Hz, 2 H).

Til en løsning av N-(difenylmetylen)glycin etylester (1,94 g, 7,26 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ved 0°C ble tilsatt faststoff kalium *t*-butoksid (0,89 g, 7,93 mmol) over 10 min og den resulterende løsningen omrørt i ytterligere 15 min. En trifluor-metansulfonsyre 1-fluor-cyklopentylmetylester (2 g, 7,99 mmol) løsning i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 2 timer. Den resulterende blandingen ble hellet over i mettet ammoniumklorid og ekstrahert med diklormetan (200 ml). Den organiske fasen ble separert, vasket med mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og residuet renset ved AnaLogix flash kromatografi (AnaLogix SuperFlash Flash Kolonne 120 g, 10% til 20%

etylacetat/heksaner) noe som ga 2-(benzhydryliden-amino)-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (1,36 g, 58%) som en gul olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,39 - 1,97 (m, 8 H), 2,11 - 2,41 (m, 1 H), 2,45 - 2,76 (m, 1 H), 4,01 - 4,27 (m, 2 H), 4,37 (dd, *J*=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 3 H), 7,41 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H).

Til en løsning av 2-(benzhydryliden-amino)-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (1,36 g, 3,70 mmol) i diklormetan (10 ml) ved 0°C ble tilsatt et saltsyreløsning (1N, 7,4 ml) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Blandingen ble separert, den vandige fasen fortynnet med vann (10 ml) og avkjølt til 0°C før natriumbikarbonat (1,24 g, 14,8 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 50 ml), de organiske fasene kombinert og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet noe som ga 2-amino-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (0,56 g, 75%) som en klar olje: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,68 (br. s., 6 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,89 - 2,15 (m, 3 H), 2,15 - 2,36 (m, 1 H), 3,72 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 4,19 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H).

Til en omrørt blanding av 2-amino-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (0,560 g, 2,76 mmol) oppløst i acetonitril (8 ml) under nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,393 g, 3,04 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 80°C på hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 36, 0,880 g, 2,85 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og konsentrert. Residuet ble oppløst i diklormetan vasket med 1N vandig saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet og det oppnådde råproduktet ble renset ved AnaLogix flash kromatografi (AnaLogix SuperFlash Flash Kolonne 40 g, 30% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (0,440 g, 39%) som en lysebrun olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,45 - 1,98 (m, 8 H), 2,25 - 2,42 (m, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,91 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 3 H).

Til en løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre-etylester (0,440 g, 1,11 mol) i tetrahydrofuran:vann (1:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (0,140 g 3,34 mmol). Blandingen

ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og vasket med dietyleter og dietyleterfasen kastet. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfaser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre, (0,358 g, 88%) som et gult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (br. s., 8 H), 2,34 (dd, *J*=22,6, 6,9 Hz, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,84 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,26 - 7,55 (m, 3 H), 13,05 (br. s., 1 H).

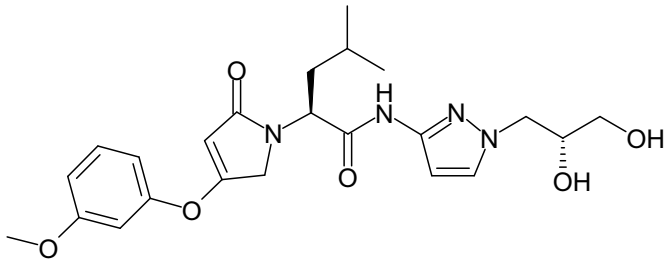
Til en løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionsyre (0,264 g, 0,71 mmol) i tørr *N,N*-dimetylformamid (6 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49 0,170 g, 0,86 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,470 g, 1,06 mmol). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,282 g, 2,18 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en ammoniumklorid-løsning, en mettet natriumbikarbonat-løsning, mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet ble renset ved AnaLogix flash kromatografi (Supelco Flash Kolonne 23 g, 50% til 60% etylacetat/heksaner) som ga 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionamid (0,330 g, 84%) som en lysebrun olje: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46 - 2,02 (m, 8 H), 2,04 - 2,47 (m, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06 - 4,20 (m, 2 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 4,53 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 5,09 (dd, *J*=9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,49 (m, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H).

En løsning av 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionamid (0,330 g, 0,60 mmol) i metanol (6 ml) ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre (0,017 g, 0,09 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og etylacetat ble satt til residuet. Den resulterende blandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet som ga 2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-

cyklopentyl)-propionamid (0,260 g, 87%) som et lysegult, fast stoff: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 - 1,96 (m, 8 H), 2,10 - 2,43 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,94 (m, 2 H), 4,09 (dd, *J*=13,3, 3,3 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 5,05 - 5,13 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H) HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M+H]^+$, 509,2007 observert 509,2009.

Eksempel 160

(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 3-metoksyfenol (5,00 g, 40,28 mmol) og etyl-2-butynoat (9,04 g, 80,55 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (6,13 g, 40,28 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,74 g, 39%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{16}O_4$ $[M]^+$ 236, observert 237 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,74 g, 15,85 mmol) oppløst i karbontetraklorid (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,10 g, 17,43 mmol) og benzoylperoksid (0,41 g, 1,27 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(3-metoksy-

fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,95 g, 99%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}BrO_4$ $[M]^+$ 314, observert 315 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,15 g, 17,34 mmol) oppløst i acetonitril (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,29 g, 17,73 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (2,29 g, 17,73 mmol) og acetonitril (25 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,95 g, 15,76 mmol) i acetonitril (25 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,50 g, 67%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observert 334 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,50 g, 10,51 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) og vann (8 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,53 g, 12,60 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (2,78 g, 83%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{21}NO_5$ $[M]^+$ 319, observert $[M+H]^+$ 320.

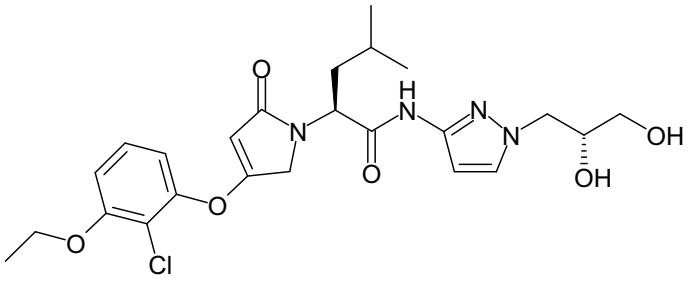
En løsning av (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (300 mg, 0,94 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (161 mg, 1,03 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (135 mg, 0,99 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 225 mg, 1,13 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 20% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (274 mg, 59%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observert $[M+H]^+$ 499.

En løsning av (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (270 mg, 0,54 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (207 mg, 83%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{30}N_4O_6$ $[M]^+$ 458, observert 459 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,83 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 3 H), 7,32 - 7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 161

(S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 2-klor-3-etoksyfenol (5,55 g, 32,27 mmol) og etyl-2-butynoat (7,24 g, 64,53 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,91 g, 32,27 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,91 g, 54%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{17}ClO_4$ $[M]^+$ 284, observert $[M+H]^+$ 285.

Til en omrørt blanding av 3-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,91 g, 17,26 mmol) oppløst i karbontetraklorid (50 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,38 g, 18,98 mmol) og benzoylperoksid (0,45 g, 1,38 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,30 g, 99%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{16}BrClO_4$ $[M]^+$ 362, observert $[M+H]^+$ 363.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (3,47 g, 17,38 mmol) oppløst i acetonitril (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,50 g, 19,55 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (2,50 g, 19,55 mmol) og acetonitril (25 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,30 g, 17,38 mmol) i acetonitril (25 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; (30% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-

metyl-pentansyre-metylester (4,10 g, 62%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{24}ClNO_5$ $[M]^+$ 381, observert $[M+H]^+$ 382.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (4,10 g, 10,75 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) og vann (8 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,54 g, 12,90 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3,45 g, 87%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 367, observert $[M+H]^+$ 368.

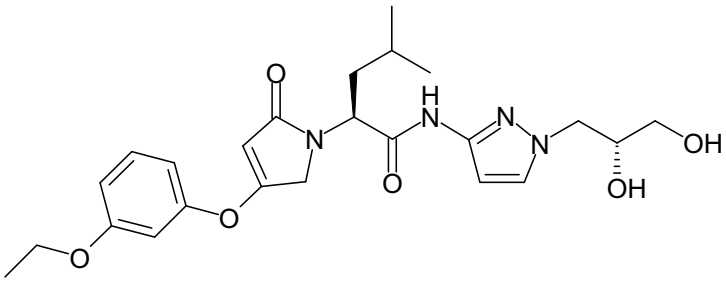
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (300 mg, 0,82 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (140 mg, 0,90 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (116 mg, 0,86 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 193 mg, 0,98 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (260 mg, 58%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{35}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 546, observert $[M+H]^+$ 547.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (260 mg, 0,48 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-

dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (178 mg, 74%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{31}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 506, observert $[M+H]^+$507; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,37 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,66 (m, 1 H), 1,67 - 1,83 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,00 - 4,25 (m, 4 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 162

(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 3-etoksyfenol (5,00 g, 36,19 mmol) og etyl-2-butynoat (8,12 g, 72,38 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (5,50 g, 36,19 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,86 g, 32%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{18}O_4$ $[M]^+$ 250, observert 251 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 3-(3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,86 g, 11,44 mmol) oppløst i karbontetraklorid (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (2,24 g, 12,58 mmol) og benzoylperoksid (0,30 g, 0,92 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede

faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,36 g, 99%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{17}BrO_4$ $[M]^+$ 328, observert 329 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (2,66 g, 14,62 mmol) oppløst i acetonitril (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,93 g, 15,00 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,93 g, 15,00 mmol) og acetonitril (25 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(3-etoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,36 g, 13,29 mmol) i acetonitril (25 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,11 g, 67%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 347, observert 348 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (3,11 g, 8,96 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) og vann (8 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,45 g, 10,76 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (2,60 g, 87%) som et brunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observert 334 $[M+H]^+$.

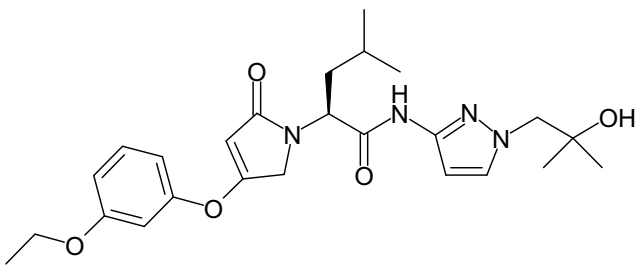
En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (300 mg, 0,90 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (154 mg, 0,99 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (128 mg, 0,96 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved

25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 213 mg, 1,08 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 20% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (268 mg, 58%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{36}N_4O_6$ $[M]^+$ 512, observert 513 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (265 mg, 0,52 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (200 mg, 82%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 472, observert 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,31 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,39 - 1,65 (m, 2 H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 3,20 - 3,41 (m, 2 H), 3,71 - 3,92 (m, 2 H), 3,96 - 4,12 (m, 3 H), 4,16 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,80 - 4,93 (m, 2 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 7,36 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 163

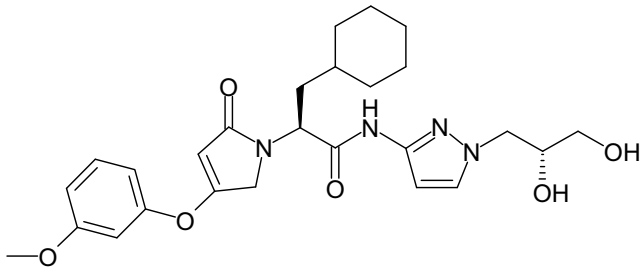
(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 162, 300 mg, 0,90 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (154 mg, 0,99 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (128 mg, 0,95 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 168 mg, 1,08 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; (20% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (217 mg, 51%) som et gult pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 470, observert 471; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,31 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,38 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 6,78 - 6,92 (m, 3 H), 7,35 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 164

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihyroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



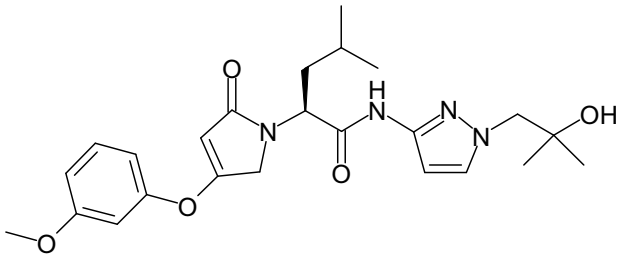
En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (fremstilt som i Eksempel 210, 300 mg, 0,84 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (143 mg, 0,92 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (120 mg, 0,88 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49,

200 mg, 1,00 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med mettet ammoniumklorid-løsning, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (202 mg, 45%) som en klar olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{38}N_4O_6$ $[M]^+$ 538, observert 539 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (200 mg, 0,37 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihyroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (145 mg, 78%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observert 499 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 0,83 - 1,03 (m, 2 H), 1,03 - 1,29 (m, 4 H), 1,51 - 1,83 (m, 7 H), 3,19 - 3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,7, 3,8 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 2 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 165

(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

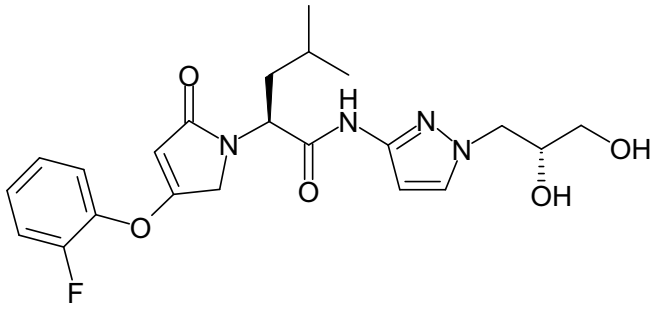


En løsning av (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 160, 300 mg, 0,94 mmol) i diklormetan

(20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (161 mg, 1,03 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (135 mg, 0,99 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 175 mg, 1,13 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (340 mg, 79%) som et light brun pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 456, observert 457; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,39 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,84 - 4,93 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,91 (m, 3 H), 7,37 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 166

(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 2-fluorfenol (5,00 g, 44,60 mmol) og etyl-2-butynoat (10,0 g, 89,20 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (6,79 g, 44,60 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig blandingen ble omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen tetrahydrofuranet ble fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved

ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,86 g, 59%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{13}FO_3$ $[M]^+$ 224, observert 225 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 3-(2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,85 g, 26,12 mmol) oppløst i karbontetraklorid (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (5,11 g, 28,73 mmol) og benzoylperoksid (0,68 g, 2,09 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,45 g, 82%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{12}H_{12}BrFO_3$ $[M]^+$ 302, observert 303 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (1,32 g, 7,28 mmol) oppløst i acetonitril (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,96 g, 7,45 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,96 g, 7,45 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 6,62 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,25 g, 59%) som en rød olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{20}FNO_4$ $[M]^+$ 321, observert 322 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (1,25 g, 3,89 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,20 g, 4,67 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede

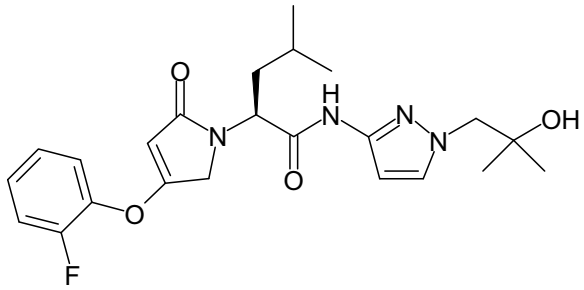
etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1,05 g, 88%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{18}FNO_4[M]^+$ 307, observert 308 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (400 mg, 1,30 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (220 mg, 1,43 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (185 mg, 1,36 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 308 mg, 1,56 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (362 mg, 57%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}FN_4O_5$ $[M]^+$ 486, observert 487 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (362 mg, 0,74 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (250 mg, 75%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}FN_4O_5$ $[M]^+$ 446, observert 447 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 3,19 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,51 (m, 4 H), 7,53 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 167

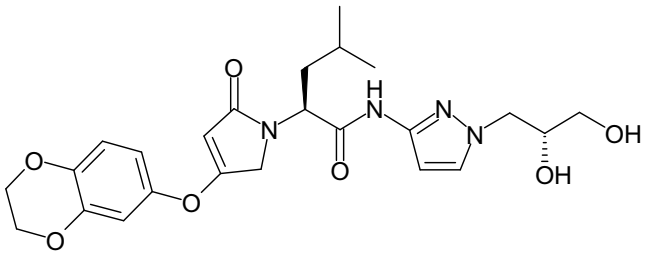
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 166, 200 mg, 0,65 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (110 mg, 0,72 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (93 mg, 0,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time fulgt av tilsetning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 121 mg, 0,78 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (177 mg, 74%) som et lysegult pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{29}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 444, observert 445; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,65 (m, 2 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,52 (m, 4 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 168

(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ol (1,00 g, 6,58 mmol) og etyl-2-butynoat (1,48, 13,16 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,0 g, 6,58 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 130°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble tetrahydrofuranet fjernet *i vakuum* og residuet gjenoppløst i diklormetan og vasket med 2N saltsyre, 5% vandig natriumhydroksid-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,58 g, 33%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{16}O_5$ $[M]^+$ 264, observert 265 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,58 g, 2,20 mmol) oppløst i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,43 g, 2,42 mmol) og benzoylperoksid (0,057 g, 0,0002 mol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De faste stoffene dannet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,69 g, 92%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{15}BrO_5$ $[M]^+$ 342, observert 343 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,40 g, 2,22 mmol) oppløst i acetonitril (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,30 g, 2,72 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og

behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,29 g, 2,72 mmol) og acetonitril (20 ml) og oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-(but-2-ensyre-etylester (69 g, 2,02 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 20% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metyl este r(0,38 g, 52%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 361, observert 362 $[M+H]^+$.

Til en magnetisk omrørt blanding av (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,38 g, 1,05 mmol) i tetrahydrofuran (152 ml) og vann (4 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,05 g, 1,05 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (0,22 g, 60%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{21}NO_6$ $[M]^+$ 347, observert 348 $[M+H]^+$.

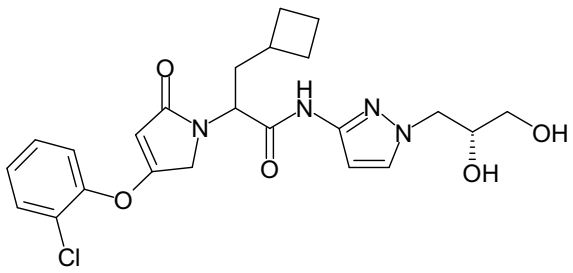
En løsning av (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (215 mg, 0,62 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (106 mg, 0,68 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (92 mg, 0,68 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 146 mg, 0,74 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med mettet ammoniumklorid-løsning, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 20% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (225 mg, 69%)

som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{34}N_4O_7$ $[M]^+$ 526, observert 527 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (225 mg, 0,43 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (170 mg, 82%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}N_4O_7$ $[M]^+$ 486, observert 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,2 Hz, 1 H), 3,98 - 4,18 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,51 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J*=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 169

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Til en omrørt blanding av N-(difenylmetylen)-glycin etylester (4,00 g, 14,96 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ved 0°C ble tilsatt kalium t-butoksid (1,85 g, 16,46 mmol) porsjonsvis. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 0°C i 15 min fulgt av tilsetning av brommetyl-cyklobutan (2,45 g, 16,46 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble reaksjonsblandingenen hellet over i etylacetat og vasket

med en mettet ammoniumklorid-løsning, vann og en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-(benzhydryliden-amino)-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (3,06 g, 61%) en lysegul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{25}NO_2$ $[M]^+$ 335, observert 336 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 2-(benzhydryliden-amino)-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (3,06 g, 9,13 mmol) i metyl *t*-butyleter (15 ml) ble tilsatt en 1N vandig saltsyreløsning (18 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer. Etter fullføring av reaksjonsen ble blandingen hellet over i vann og metyl *t*-butyleter. Fasene ble separert og Den organiske fasen kastet. Til den vandige fasen ble tilsatt fast natriumbikarbonat (3,07 g, 36,54 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved 25°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble vasket to ganger med dietyleter. De kombinerte organiske faser blir vasket med en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd, 2-amino-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (1,15 g, 74%) var en klar fargeløs olje og anvendt uten ytterligere rensning: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{17}NO_2$ $[M]^+$ 171, observert 172 $[M+H]^+$

Til en omrørt blanding av 2-amino-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (1,15 g, 6,73 mmol) oppløst i acetonitril (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,03 g, 7,96 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 1,95 g, 6,12 mmol) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (1,51 g, 68%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}ClNO_4$ $[M]^+$ 363, observert 364 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre-etylester (1,51 g, 4,15 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,21 g, 4,98 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet

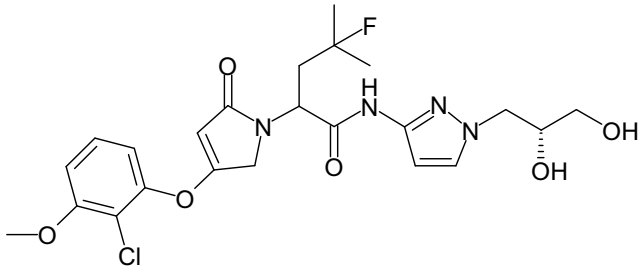
over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De samlede etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre (1,13 g, 98%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{20}ClNO_4$ $[M]^+$ 349, observert 350 $[M+H]^+$.

En løsning av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre (1130 mg, 3,23 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (555 mg, 3,56 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (460 mg, 3,39 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 765 mg, 3,88 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (720 mg, 42%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 514, observert 515 $[M+H]^+$.

En løsning av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (720 mg, 1,39 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (15 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (580 mg, 87%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{27}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 474, observert 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 - 1,95 (m, 7 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,18 (br. s., 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,95 (m, 2 H), 3,97 - 4,14 (m, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,95 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 6,41 (br. s., 1 H), 7,31 - 7,57 (m, 4 H), 7,65 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 10,75 (br. s., 1 H).

Eksempel 170

2-[4-(2-klor-3-metoksyfenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en omrørt blanding av isobutylenoksid (5,00 g, 69,4 mmol) i metyl *t*-butyleter (50 ml) ved -10°C ble tilsatt hydrogen fluoridpyridinkompleks (4 ml, 138,9 mmol, 70% løsning) langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 16 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingenen hellet over i vann og fasene separert. Den organiske fasen ble nøytralisert med en mettet natriumbikarbonat-løsning og deretter vasket med en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd, 2-fluor-2-metyl-propan-1-ol (2,56 g, 40%) som en klar fargeløs olje ble anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av 2-fluor-2-metyl-propan-1-ol (2,56 g, 27,83 mmol) i metyl *t*-butyleter (15 ml) ved -10°C ble tilsatt trietylamin (3,1 g, 30,61 mmol) og trifluormetansulfonsyreanhydrid (8,64 g, 30,61 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 2 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingen fortynnet med metyl *t*-butyleter og hellet over i is og deretter behandlet med 1N vandig saltsyreløsning. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og inndampet, hvilket gir trifluor-metansulfonsyre 2-fluor-2-metyl-propylester (4,23 g, 68%) som en rød olje og ble anvendt uten ytterligere rensning.

Til en omrørt blanding av N-(difenylmetylen)-glycin etylester (4,55 g, 17,06 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ved 0°C ble tilsatt kalium t-butoksid (2,10 g, 18,75 mmol) porsjonsvis. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 0°C i 15 min fulgt av tilsetning av trifluor-metansulfonsyre 2-fluor-2-metyl-propylester (4,20 g, 18,75 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingen hellet over i metyl *t*-butyleter og vasket med en mettet ammoniumklorid-løsning, vann og en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Det

oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 50% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-(benzhydryliden-amino)-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (2,00 g, 34%) en lysegul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{25}FNO_2$ $[M]^+$ 342, observert 343 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 2-(benzhydryliden-amino)-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (2,00 g, 5,90 mmol) i metyl *t*-butyleter (10 ml) ble tilsatt en 1N vandig saltsyreløsning (12 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingen hellet over i vann og metyl *t*-butyleter. Fasene ble separert og Den organiske fasen kastet. Til den vandige fasen ble tilsatt fast natriumbikarbonat (3,07 g, 36,54 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved 25°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble vasket to ganger med dietyleter. De kombinerte organiske faser blir vasket med en mettet natriumklorid-løsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd, 2-amino-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (0,66 g, 63%) ble en klar fargeløs olje og anvendt uten ytterligere rensning. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_8H_{16}FNO_2$ $[M]^+$ 177, observert 178 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av 2-amino-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (0,66 g, 3,73 mmol) oppløst i acetonitril (15 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,57 g, 4,40 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 80°C ved hvilket tidspunkt 4-brom-3-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 48, 1,18 g, 3,40 mmol) i acetonitril (15 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C og omrørt i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (0,78 g, 57%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{23}ClFNO_5$ $[M]^+$ 399, observert 400 $[M+H]^+$.

Til en magnetisk omrørt blanding av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre-etylester (775 mg, 1,94 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (98 mg, 2,33 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml).

De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre (537 mg, 75%) som et lysebrunt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}ClFNO_5$ $[M]^+$ 371, observert 372 $[M+H]^+$.

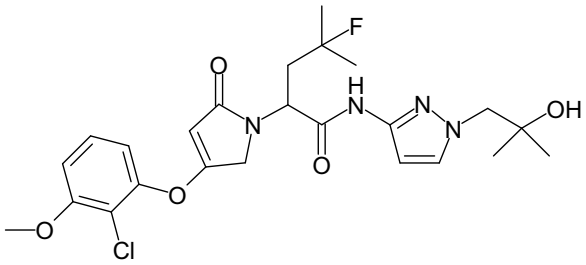
En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre (300 mg, 0,81 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (138 mg, 0,90 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (115 mg, 0,86 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 191 mg, 0,97 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med mettet ammoniumklorid-løsning, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (390 mg, 88%) som et gråhvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{32}ClFN_4O_6$ $[M]^+$ 550, observert 551 $[M+H]^+$.

En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (390 mg, 0,71 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (300 mg, 83%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{28}ClFN_4O_6$ $[M]^+$ 510, observert 511 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27,1,32 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,36,1,39 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,99 - 2,34 (m, 2 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,37 - 4,58 (m, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,77,4,80 (2 x s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,08 (dd, *J*=9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,00,7,06 (2 x d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,13

(d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,68,10,79 (2 x s, 1 H)

Eksempel 171

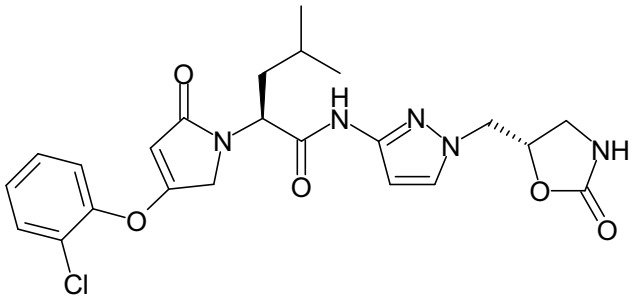
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 170, 200 mg, 0,54 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (92 mg, 0,59 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (76 mg, 0,57 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 100 mg, 0,65 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen og deretter fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir 2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (156 mg, 57%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}ClFN_4O_5$ $[M]^+$ 508, observert 509 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,19,1,32 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,26,1,39 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,96 - 2,33 (m, 2 H), 3,90 (br. s., 5 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,77,4,80 (2 x s, 1 H), 5,01,5,10 (2 x dd, *J*=9,8, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,00,7,06 (2 x d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,71,10,82 (2 x s, 1 H).

Eksempel 172

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 5,00 g, 44,25 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (7,94 g, 57,52 mmol) og (S)-glycidol tosylat (12,12 g, 53,10 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 90°C under nitrogen og deretter hellet over i etylacetat, vasket med vann og en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 330 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner), hvilket gir 3-nitro-1-(R)-1-oxiranylmetyl-H-pyrazol (3,40 g, 45%) som en gul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_7N_3O_3$ $[M]^+$ 169, observert 170 $[M+H]^+$.

En løsning av 3-nitro-1-(R)-1-oxiranylmetyl-H-pyrazol (3,40 g, 20,12 mmol) i aceton (25 ml) og vann (25 ml) ble behandlet med natriumazid (3,92 g, 60,35 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved tilbakeløp. Acetonet ble fjernet under redusert trykk og blandingen hellet over i diklormetan. Fasene ble separert og den organiske fasen vasket med vann og en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 120 g; 0% til 70% etylacetat/heksaner), hvilket gir (R)-1-azido-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (2,75 g, 64%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_8N_6O_3$ $[M]^+$ 212, observert 213 $[M+H]^+$.

Til en tilbakeløpsbehandling løsning av (R)-1-azido-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (2,75 g, 13,00 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble tilsatt natrium-borhydrid (0,33 g, 8,70 mmol) og metanol (1 ml) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer ved tilbakeløp. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og behandlet med 1N vandig saltsyre (10 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumhydroksid (10 ml) og hellet over i etylacetat. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan fire ganger. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, (S)-1-amino-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (0,65 g, 27%) som et gult, fast stoff ble

anvendt uten ytterligere rensning: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_{10}N_4O_3$ $[M]^+$ 186, observert 187 $[M+H]^+$.

Til en løsning av (S)-1-amino-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (0,65 g, 3,49 mmol) i diklormetan (15 ml) ble tilsatt di-2-pyridylkarbonat (0,76 g, 3,49 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter fortynnet med diklormetan. Den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-5-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-2-on (0,36 g, 49%) som en klar fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_7H_8N_4O_4$ $[M]^+$ 212, observert 213 $[M+H]^+$.

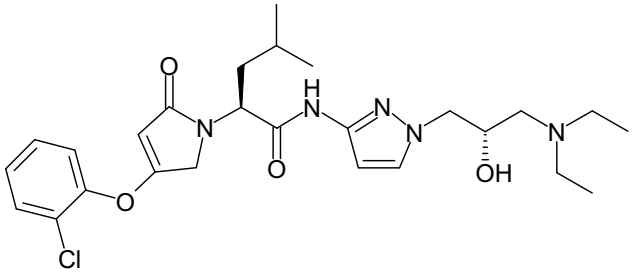
I en Parr risteflaske ble plassert (S)-5-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-2-on (364 mg, 1,72 mmol), 10% palladium på karbon (200 mg) og etanol (25 ml). Flasken ble deretter plassert on Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-2-on (3,60 mg, 91%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_7H_{10}N_4O_2$ $[M]^+$ 182, observert 183 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 425 mg, 1,30 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrokloridsalt (275 mg, 1,45 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (195 mg, 1,45 mmol) og (S)-5-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-2-on (285 mg, 1,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen og deretter fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (370 mg, 58%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{26}ClN_5O_5$ $[M]^+$ 487, observert 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,66 (m, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 3,28 (dd, *J*=8,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,55 (t, *J*=8,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,80 - 4,95 (m, 2 H), 6,47 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,37

(td, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,61 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

Eksempel 173

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-3-dietylamino-2-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



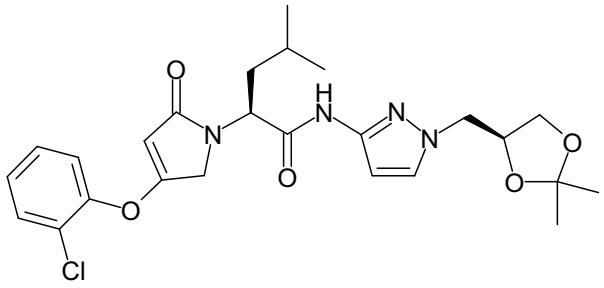
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 66, 500 mg, 1,08 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (280 mg, 2,16 mmol) og 4-(dimetylamino)pyridin (132 mg, 1,08 mmol). *p*-Toluensulfonylklorid (230 mg, 1,19 mmol) oppløst i diklormetan (10 ml) ble langsomt satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og deretter fortynnet med etylacetat (60 ml), vasket med 1N vandig saltsyre, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 30% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, toluen-4-sulfonsyre (R)-3-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-2-hydroksy-propylester (150 mg, 23%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{33}ClN_4O_7S$ $[M]^+$ 616, $[M+H]^+$ observert 617.

En løsning av toluen-4-sulfonsyre (R)-3-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-2-hydroksy-propylester (150 mg, 0,24 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med dietylamin (180 mg, 2,43 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 dager ved 40°C. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 10% metanol/diklormetan) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-3-dietylamino-2-hydroksy-propyl)-1H-

pyrazol-3-yl]-amid (22 mg, 17%) som et hvitt pulver: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,13 (m, 12 H), 1,47 - 1,69 (m, 1 H), 1,68 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,74 (m, 6 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,88 - 4,09 (m, 3 H), 4,14 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,91 (br. s., 2 H), 6,66 (br. s., 1 H), 7,16 - 7,37 (m, 3 H), 7,41 (br. s., 1 H), 7,49 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,91 (br. s., 1 H).

Eksempel 174

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 2,00 g, 17,70 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (20 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (3,66 g, 26,55 mmol) og (R)-glycidol (2,62 g, 35,40 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 100°C under nitrogen. Etter fullføring av reaksjonen ble *N,N*-dimetylformamidet fjernet under redusert trykk og det oppnådde råproduktet renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 10% metanol/diklormetan), hvilket gir (S)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)propan-1,2-diol (1,00 g, 30%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observert 188 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)propan-1,2-diol (1,00 g, 5,35 mmol) i aceton (10 ml) ble behandlet med konsentrert svovelsyre (5 dråper) og 2,2-dimetoksypropan (3,34 g, 32,09 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved romtemperatur. Etter fullføring av ble reaksjonen blandingen konsentrert ved redusert trykk og deretter fortynnet med etylacetat, vasket med en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner), hvilket gir 1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1H-pyrazol (0,70 g, 58%)

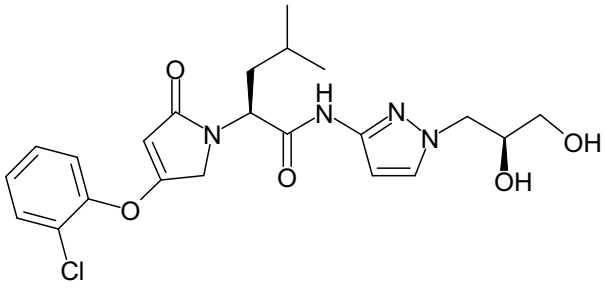
som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$ 227, observert 228 $[M+H]^+$.

I en Parr risteflaske ble plassert 1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-3-nitro-1H-pyrazol (700 mg, 3,08 mmol), 10% palladium på karbon (500 mg) og etanol (25 ml). Flasken ble deretter plassert on Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (550 mg, 91%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observert 198 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt i Eksempel 64, 750 mg, 2,33 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrokloridsalt (490 mg, 2,55 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (345 mg, 2,55 mmol) og 1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (550 mg, 2,79 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen og deretter fortynnet med diklormetan, vasket med mettet ammoniumklorid-løsning, vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksalan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (774 mg, 67%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 502, observert 503 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,34 (kin, *J*=5,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (td, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 175

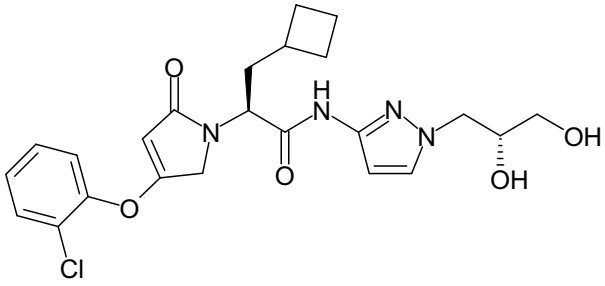
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,3-dihyrxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksalan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 174, 750 mg, 1,49 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (625 mg, 91%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 462, observert 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,19 - 3,41 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,7, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 2 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (td, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 176

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid

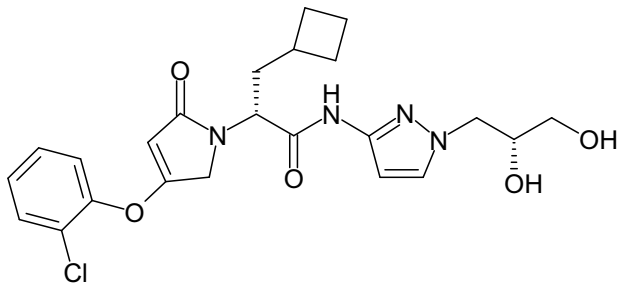


Separasjon av enantiomerene til 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-

propionamid (fremstilt som i Eksempel 169) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC DIACEL AD kolonne, 40% metanol som mobilfase modifikator ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid som et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 474, $[M+H]^+$ observert 475; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 - 1,96 (m, 7 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 2,09 - 2,30 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 177

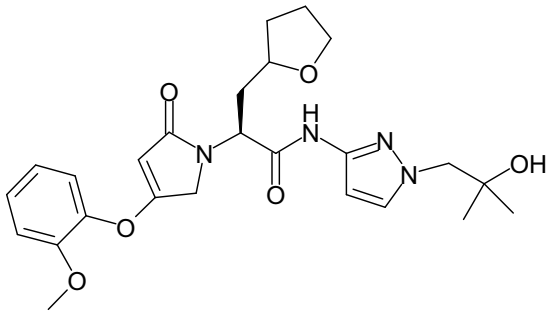
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Separasjon av enantiomerene til 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 169) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC DIACEL AD kolonne, 40% metanol som mobilfase modifikator ga (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid som et hvitt, fast stoff. LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 474, $[M+H]^+$ observert 475; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,95 (m, 6 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,75 (m, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Eksempel 178

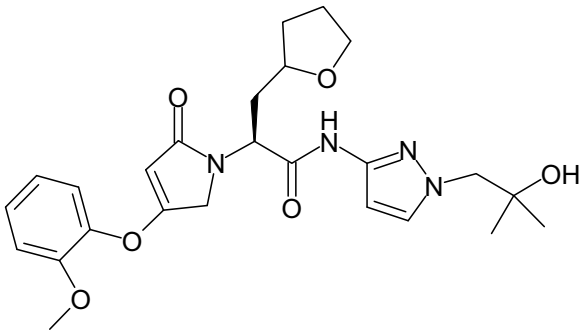
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid



Separasjon av enantiomerene til (S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 31) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC KROMASIL OD kolonne, 30% isopropanol som mobilfase modifikator, ga 1 epimer av (S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid som et hvitt, fast stoff (udefinert stereosenter). LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observert 485 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,51 - 2,14 (m, 6 H) 3,51 - 3,79 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H) 4,45 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,83 (dd, *J*=10,1, 5,3 Hz, 1 H) 6,44 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 179

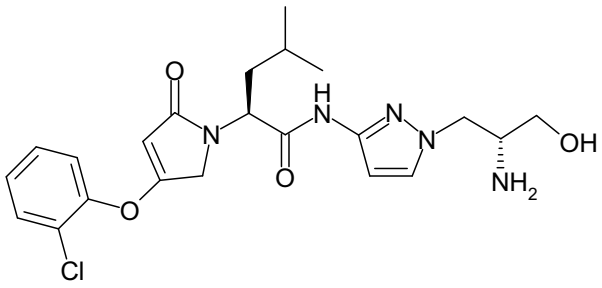
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid



Separasjon av enantiomerene til (S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 31) via superkritisk fluid kromatografi på en SFC KROMASIL OD kolonne, 30% isopropanol som mobilfase modifikator, ga 1 epimer av (S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid som et hvitt, fast stoff (udefinert stereosenter). LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observert 485 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,37 - 1,60 (m, 1 H) 1,66 - 2,09 (m, 5 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,21 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H) 4,45 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,69 (s, 1 H) 4,79 - 4,91 (m, 1 H) 6,43 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

Eksempel 180

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2-amino-3-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en iskald blanding av (S)-4-formyl-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (2,00 g, 8,72 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og isopropanol (15 ml) ble tilsatt natrium-borhydrid (0,99 g, 26,17 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 0°C i 1 time. Etter fullføring av reaksjonen ble 1N vandig saltsyre (10 ml) langsomt tilsatt. Blandingen ble hellet over i vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd var (R)-4-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,88 g, 93%) som en fargeløs olje og ble anvendt uten ytterligere rensning: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{11}H_{21}NO_4$ $[M]^+$ 231, observert 232 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (R)-4-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,88 g, 8,14 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt *N,N*-

diisopropyletylamin (2,10 g, 16,28 mmol), *p*-toluensulfonylklorid (1,71 g, 8,95 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (1,00 g, 8,14 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble diklormetan fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning, vann, en mettet natriumbikarbonat-løsning og en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd (S)-2,2-dimetyl-4-(toluen-4-sulfonyloksymetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (2,20 g, 92%) som en fargeløs olje og ble anvendt uten ytterligere rensning: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{27}NO_6S$ $[M]^+$ 385, observert 386 $[M+H]^+$.

Til en omrørt blanding av (S)-2,2-dimetyl-4-(toluen-4-sulfonyloksymetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (2,20 g, 5,71 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (0,93 g, 6,73 mmol) og 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 0,59 mg, 5,20 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 60°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann fulgt av en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert og råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (R)-2,2-dimetyl-4-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,21 g, 65%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{22}N_4O_5$ $[M]^+$ 326, observert 327 $[M+H]^+$.

I en Parr risteflaske ble plassert (R)-2,2-dimetyl-4-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,21 g, 3,71 mmol), 10% palladium på karbon (500 mg) og etanol (25 ml). Flasken ble deretter plassert på Parr risteren ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom et sjikt av celitt og vasket med etanol og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (R)-4-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,07 g, 97%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{24}N_4O_3$ $[M]^+$ 296, observert 297 $[M+H]^+$.

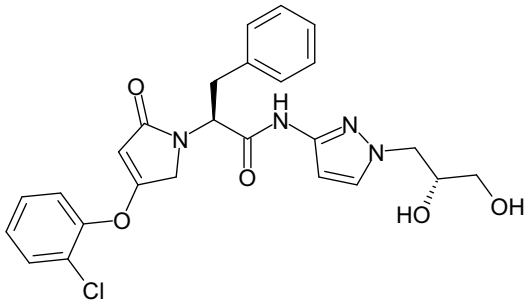
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 0,98 g, 3,01 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrokloridsalt (0,64 g, 3,32 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (0,45 g, 3,32 mmol) og (R)-4-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,07 g, 1,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen og deretter fortynnet med diklormetan, vasket med en mettet ammoniumklorid-løsning, vann, en mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket

over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (R)-4-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,00 g, 55%) som et hvitt pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{30}H_{40}ClN_5O_6$ $[M]^+$ 601, observert 602 $[M+H]^+$.

Saltsyregass ble boblet inn i en omrørt løsning av (R)-4-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-oksazolidin-3-karboksylsyre *t*-butylester (1,00 g, 16,63 mmol) i dietyleter (20 ml) i 30 sekunder. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 30 min under hvilken tid et hvitt, fast stoff falt ut av løsningen. Dietyleteren ble dekantert fra og det faste stoffet vasket med tre porsjoner dietyleter. Råproduktet ble renset ved superkritisk fluid kromatografi på en DAICEL AD kolonne, 25% metanol, 70 ml/min, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2-amino-3-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (362 mg, 47%) som et hvitt, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{28}ClN_5O_4$ $[M]^+$ 461, observert 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,85 (m, 5 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,22 (br. s., 2 H), 3,80 (dd, *J*=13,4, 6,9 Hz, 1 H), 4,02 (dd, *J*=13,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=9,8, 4,1 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,65 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

Eksempel 181

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-fenyl-propionamid



Til en omrørt blanding av L-fenylalanin metylester-hydroklorid (0,45 g, 1,7 mmol) oppløst i acetonitril (10 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,23 g, 2,04 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble

blandingen omrørt ved 110°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,23 g, 2,04 mmol) og oppvarmet til 110°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 0,604 g, 1,70 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 110°C og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert. Residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-propansyre-metylester (0,093 g, 15%) som en fargeløs olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{18}ClNO_4$ $[M]^+$ 371, $[M+H]^+$ observert 372.

Til en magnetisk omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-propansyre-metylester (0,09 g, 0,24 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) og ble tilsatt litiumhydroksid (0,012 g, 0,28 mmol) i vann (0,5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert i to porsjoner med etylacetat. De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-propansyre (0,064 g, 75%) som en lett brun gummi: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{16}ClNO_4$ $[M]^+$ 357, observert 358 $[M+H]^+$.

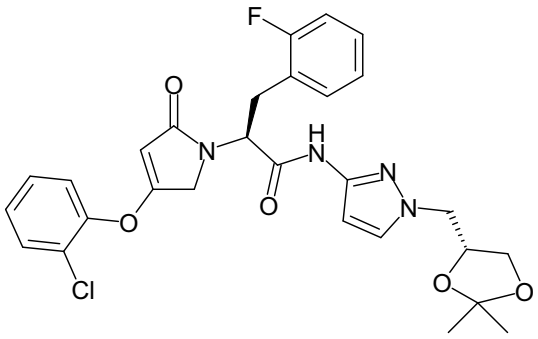
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-propansyre (0,064 g, 0,171 mmol) i diklormetan (5 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (0,030 g, 0,188 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,025 g, 0,188 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,3 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,042 mg, 0,206 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 4 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-

yl]-3-fenyl-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,010 g, 11%) som en fargeløs gummi.

En løsning av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,010 g, 0,017 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (1 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-fenyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,007 g, 82%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{27}ClN_4O_6$ $[M+H]^+$ 497,1587, observert 497,1586; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,75 (br. s., 2 H), 3,17 (dd, *J*=14,0, 8,8 Hz, 1 H), 3,39 (dd, *J*=14,0, 6,9 Hz, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,65 (m, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,02 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 6 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

Eksempel 182

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propionamid



Til en omrørt blanding av L-2-fluorfenylalanin metylester-hydroklorid (1,75 g, 6,16 mmol) oppløst i acetonitril (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,96 g, 7,40 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 105°C i 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,96 g, 7,40 mmol) og oppvarmet til 105°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt

som i Eksempel 61, 2,01 g, 6,16 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 105°C og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert og fortynnet med acetonitril til 10 ml volum. Reaksjonsblandingen ble deretter overført til et mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet til 150°C i the Emrys Optimizer mikrobølgereaktor i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-flouoro-fenyl)-propansyre-metylester (1,21 g, 50%) som en oransje rød gummi: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{17}ClFNO_4$ $[M]^+$ 389, $[M+H]^+$ observert 390.

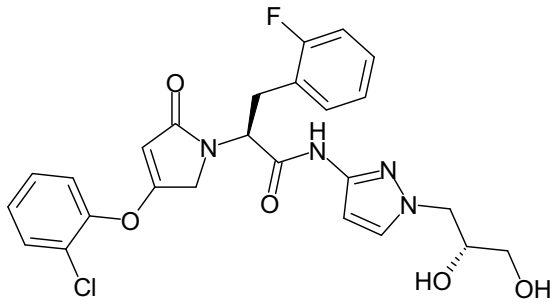
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-fluorfenyl)-propansyre-metylester (1,19 g, 2,90 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,147 g, 3,48 mmol) i vann (3 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert i to porsjoner med etylacetat. De samlede etylacetat fraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propansyre (0,882 g, 81%) som et lett oransje skum: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{15}ClFNO_4$ $[M]^+$ 375, observert 376 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-fluorfenyl)-propansyre (0,405 g, 1,03 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,178 mg, 1,127 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,153 g, 1,127 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,252 mg, 1,23 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-

fenyl)-propionamid (0,414 g, 73%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{28}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 555,1807, observert 555,1805. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,17 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 2 H), 4,19 - 4,30 (m, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,15 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 10,85 (s, 1 H).

Eksempel 183

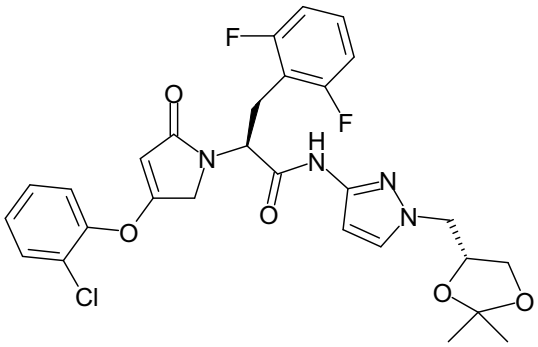
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluorfenyl)-propionamid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-fluorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 182, 0,387 g, 0,669 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (4 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-fluorfenyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,260 g, 76%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 515,1495, observert 515,1492; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,15 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J*=13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,17 - 4,32 (m, 1 H), 4,36 - 4,59 (m, 1 H), 4,63 - 4,76 (m, 2 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,13 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,47 (m, 4 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 184

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionamid



Til en omrørt blanding av L-2,6-difluorfenylalanin metylester-hydroklorid (0,815 g, 3,17 mmol) oppløst i acetonitril (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,4 g, 3,15 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 105°C i 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,4 g, 3,15 mmol) og oppvarmet til 105°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 2,01 g, 6,16 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 105°C og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C, filtrert og konsentrert og fortynnet med acetonitril til 10 ml volum. Reaksjonsblandingen ble deretter overført til mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet til 150°C i Emrys Optimizer mikrobølgereaktor i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-diflouoro-fenyl)-propansyre-metylester (0,597 g, 51%) som en lett oransje gummi.

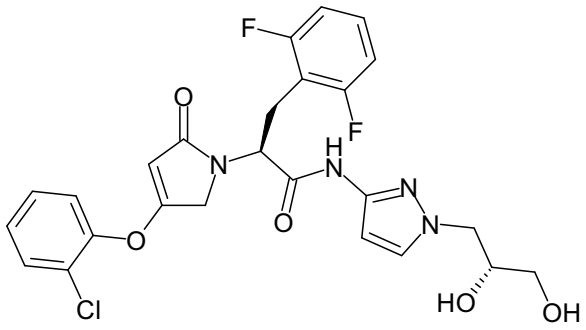
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluorfenyl)-propansyre-metylester (0,58 g, 1,36 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,063 g, 1,50 mmol) i vann (3 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert i to porsjoner med etylacetat. De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir,

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propansyre (0,594 g, 100%) som et lett oransje pulver: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{15}ClF_2NO_4$ $[M]^+$ 393, observert 394 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluorfenyl)-propansyre (0,587 g, 1,45 mmol) i diklormetan (15 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,252 mg, 1,59 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,219 g, 1,59 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,326 mg, 1,59 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-propionamid (0,562 g, 68%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{27}ClF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 573,1714, observert 573,1711; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04 - 3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J*=8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H), 7,21 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 185

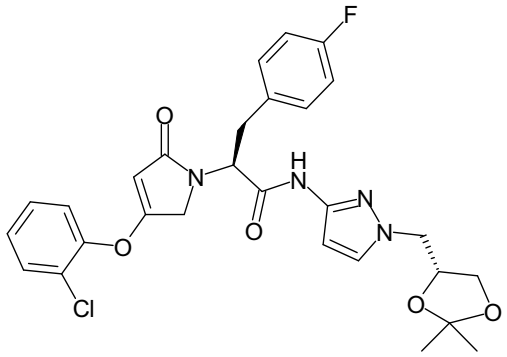
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,6-difluorfenyl)-propionamid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 184, 0,530 g, 0,898 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (4 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluorfenyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,417 g, 88%) som hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{23}ClF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 533,1395, observert 533,1395; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,98 - 3,30 (m, 4 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,65 - 4,74 (m, 2 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,06 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,22 - 7,38 (m, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 186

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-fluor-fenyl)-propionamid



Til en omrørt blanding av L-4-fluorfenylalanin etylester-hydroklorid (0,533 g, 2,13 mmol) oppløst i acetonitril (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 g, 2,3 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 105°C i 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 g, 2,3 mmol) og oppvarmet til 105°C ved hvilket tidspunkt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 0,645 g, 1,94 mmol) i acetonitril (10 ml) ble tilsatt langsomt. Reaksjonsblandingen ble deretter overført til mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet til

150°C i Emrys Optimizer mikrobølgereaktor i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble fortynnet med etylacetat og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-flouoro-fenyl)-propansyre-metylester (0,376 g, 48%) som en lett oransje gummi.

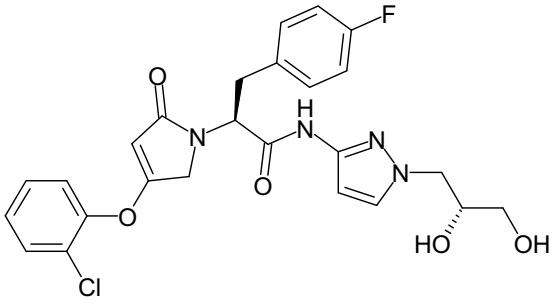
En magnetisk omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluorfenyl)-propansyre-metylester (0,358 g, 0,87 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,042 g, 1 mmol) i vann (3 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert i to porsjoner med etylacetat. De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluor-fenyl)-propansyre (0,267 g, 82%) som et gråhvitt skum: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{15}ClFNO_4$ $[M]^+$ 375, observert 376 $[M+H]^+$.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluorfenyl)-propansyre (0,268 g, 0,69 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,121 mg, 0,77 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,105 g, 0,77 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,172 mg, 0,83 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,195 g, 50%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{28}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 555,1803, observert 555,1805. (39143-094-1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04 - 3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J*=8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J*=8,0

Hz, 2 H), 7,21 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 187

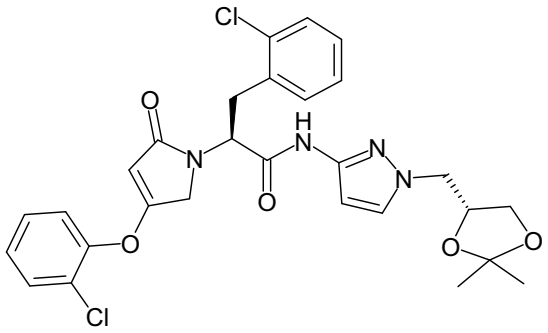
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-fluorfenyl)-propionamid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 186, 0,178 g, 0,314 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-fluorfenyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,119 g, 74%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 515,1489, observert 515,1492; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 - 3,33 (m, 4 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, *J*=13,0, 3,0 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,72 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 5,13 (dd, *J*=10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,44 (br. s., 1 H), 7,12 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,30 - 7,49 (m, 5 H), 7,55 (s, 1 H), 7,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

Eksempel 188

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid



Til en omrørt blanding av L-2-klorfenylalanin metylester-hydroklorid (1,038 g, 4,11 mmol) oppløst i etanol (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt vannfritt kaliumkarbonat (1,052 g, 7,53 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 1,117 g, 3,42 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter senket i et forhånds-oppvarmet olje bad holdt ved 105°C og oppvarmet i 2 timer. Deretter ble eddiksyre (0,52 g, 8,56 mmol) tilsatt og tilbakeløpskoking fortsatt i ytterligere 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og hellet over i vann og ekstrahert med dietyleter og vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-chorofenyl)-propansyre-metylester (0,608 g, 44%) som en lett oransje gummi.

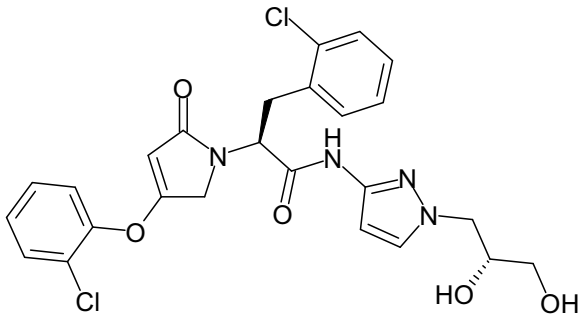
Til en omrørt blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-klorfenyl)-propansyre-metylester (0,608 g, 1,43 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,073 g, 1,72 mmol) i vann (1 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og dietyleter og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort sur med 2N saltsyre og ekstrahert i to porsjoner med etylacetat. De kombinerte etylacetatfraksjoner ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-klorfenyl)-propansyre (0,471 g, 84%) som et gråhvitt pulver.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2-klorfenyl)-propansyre (0,299 g, 0,574 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,100 g, 0,63 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,087 g, 0,63 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,141 g, 0,69 mmol).

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 12 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-klorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,171 g, 52%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 571,1506, observert 571,1510. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 3,25 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 3,71 (dd, *J*=8,2, 6,0 Hz, 1 H), 3,98 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 2 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,39 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,18 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,29 - 7,47 (m, 5 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 189

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid

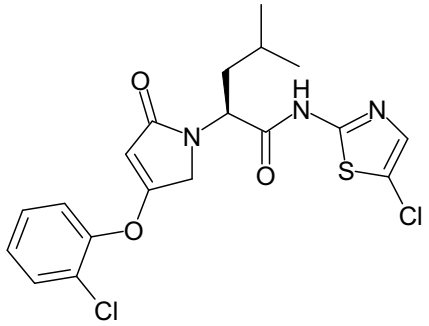


En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-klorfenyl)-propionsyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 188, 0,151 g, 0,259 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(4-klorfenyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,110 g, 80%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,1196, observert 531,1197; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,19 - 3,30 (m, 4 H),

3,74 (br. s., 1 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,65 - 4,71 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,18 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,47 (m, 5 H), 7,53 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 190

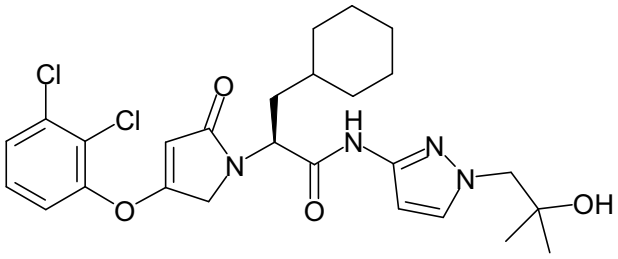
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 0,345 g, 1,05 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,184 g, 1,16 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,160 g, 1,16 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av 5-klor-2-amino-tizaol (fremstilt fra nøytraliseringen fra det tilsvarende amin-hydrokloridsalt med *N,N*-diispropyletylamin) (0,223 g, 1,26 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid (0,301 g, 65%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 440,0596, observert 440,0597 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,52 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,95 (m, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,98 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 12,81 (s, 1 H).

Eksempel 191

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid



Til en omrørt løsning av etylacetoacetat (150,0 g, 0,86 mol) i heksaner (200 ml) ble tilsatt fosforpentaklorid (95,0 g, 0,456 mol) ved 23°C under nitrogen og omrørt i 3 timer. Vann (300 ml) ble satt til reaksjonsblandingen under avkjøling i et isbad. Den organiske fasen ble separert, vasket med en vandig løsning av 20% kaliumkarbonat (3 x 200 ml) fulgt av en mettet natriumklorid-løsning (2 x 100 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 3-klor-but-2-ensyre-etylester som ble renset ved destillering (95,8 g, 75%): kokende område 160°-170°C.

Kalium *t*-butoksid (11,2 g, 0,100 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,3-diklorfenol (8,2 g, 0,05 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (6,5 g, 0,044 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Etter denne tid ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet natriumklorid-løsning. De kombinerte organiske faser ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 3-(2,3-dichoro-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (9,20 g, 76%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av 3-(2,3-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,1 g, 0,037 mol) i karbontetraklorid (50 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (9,84 g, 0,055 mol) og benzoylperoksid (0,89 g, 0,004 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash

kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir 4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,20 g, 48%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,15 g, 0,062 mol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,63 g, 0,282 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med 4-brom-3-(2,3-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,0 g, 0,006 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Etter denne tid ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum.* Rensning ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0,40 g, 17%) som en gul olje.

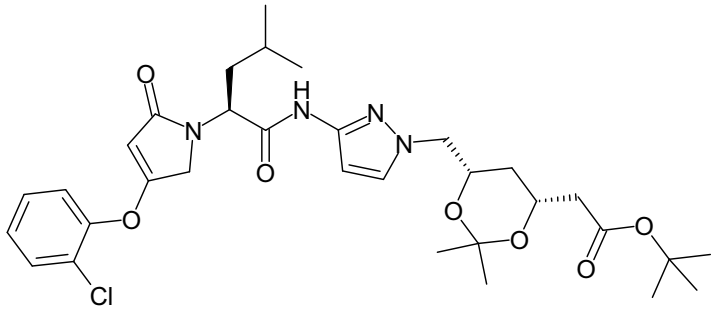
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (405 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1) ble tilsatt litiumhydroksid (128 mg, 0,003 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Etter denne tid ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (0,3 g, 77%) som et gult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (0,16 g, 0,4 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,23 g, 0,0012 mol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,26 g, 0,002 mol) ved romtemperatur under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (0,183 g, 0,0012 mol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,062 g, 0,4 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid (0,07 g, 33%) som et

gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,11 (m, 2 H), 1,17 (br. s., 6 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,62 - 2,00 (m, 8 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=8,3, 6,8 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,31 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H).

Eksempel 192

([6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-[4R, 6S]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester



Til en omrørt løsning av ((4R,6S)-6-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl)-eddiksyre *t*-butylester (2,24 g, 7,73 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (2,00 g, 15,46 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,95 g, 7,3 mmol) i diklormetan (50 ml) ble tilsatt *p*-toluensulfonylklorid (2,23 g, 11,59 mmol) ved 23°C under nitrogen og blandingen omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan og vasket med 2N saltsyre, mettet natriumklorid-løsning og den organiske fasen separert, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum* som ga [(4R,6S)-2,2-dimetyl-6-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (2,54 g, 80%) som et gult voksaktig fast stoff.

En løsning av [(4R,6S)-2,2-dimetyl-6-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (2,32 g, 5,38 mmol), 3-nitro-1H-pyrazol (fremstilt som i Eksempel 5, 0,56 g, 4,89 mmol) og kaliumkarbonat (0,82 g, 5,87 mmol) i *N,N*-dimethyformamid (15 ml) ble omrørt ved 23°C under nitrogen i 16 timer, fulgt av oppvarmning ved 70°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med en mettet natriumklorid-løsning og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon, ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, [(4R,6S)-2,2-dimetyl-6-

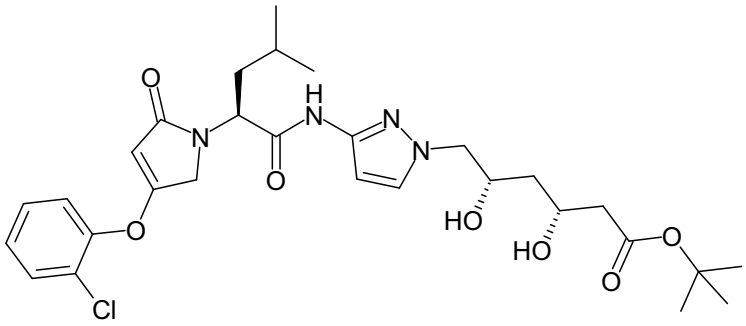
(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (1,25 g, 72%) som gul olje.

En løsning av [(4R,6S)-2,2-dimetyl-6-(3-nitro-pyrazol-1-ylmetyl)-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (1,56 g 3,52 mmol) i etanol (25 ml) ble hydrogenert i en Parr hydrogenator ved 3,5 kg/cm2 hydrogentrykk, ved anvendelse av 10% palladium på karbon (0,2 g, 0,19 mmol), i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittplugg og filtratet konsentrert noe som ga [(4R,6S)-6-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (1,34 g, 94%) som et gult, fast stoff.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 64, 0,85 g, 2,6 mmol) i diklormetan (20 ml) ble behandlet med 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,45 g, 2,86 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (0,39 g, 2,86 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 0,25 timer fulgt av tilsetning av [(4R,6S)-6-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (1,27 g, 3,11 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C, under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med 2N saltsyre, en mettet vandig natriumklorid-løsning og den organiske fasen ble separert og tørket over magnesiumsulfat. Råproduktet oppnådd etter konsentrasjon ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 80 g; 0% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga, ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-[4R, 6S]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (1,15 g, 71%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{32}H_{43}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 631,2892, observert 631,2893; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,36 (s, 12 H), 1,38 - 1,50 (m, 3 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 2,21 (dd, *J*=15,0, 7,8 Hz, 1 H), 2,37 (dd, *J*=15,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,91 - 4,10 (m, 2 H), 4,13 - 4,30 (m, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 193

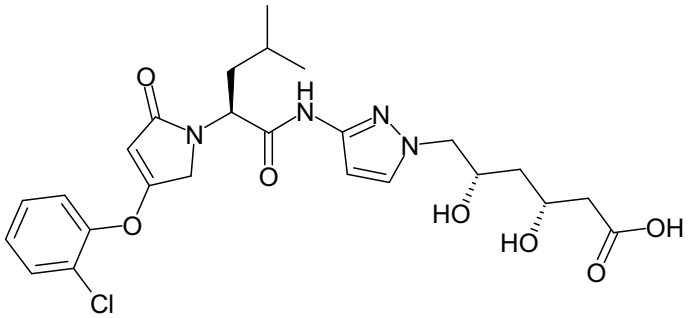
(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre *t*-butylester



En løsning av ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-[4R, 6S]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre *t*-butylester (fremstilt som i Eksempel 192, 1,1 g, 1,66 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyreløsning (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet natriumbikarbonat-løsning, en mettet vandig natriumklorid-løsning og Den organiske fasen ble separert og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske fasen ble konsentrert *i vakuum* noe som ga (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre *t*-butylester (0,93 g, 95%) som et gråhvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{39}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 591,2579, observert 591,2580; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,40 - 1,51 (m, 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,65 - 1,84 (m, 1 H), 2,19 (dd, *J*=14,7, 8,2 Hz, 1 H), 2,32 (dd, *J*=14,7, 4,5 Hz, 1 H), 3,81 - 4,10 (m, 4 H), 4,21 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,86 (br. s., 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 194

(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre

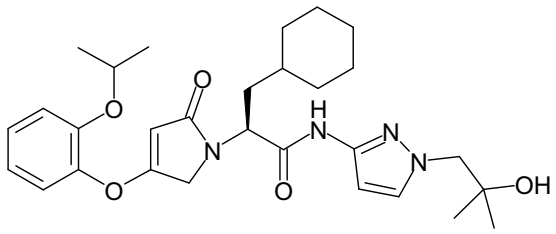


En løsning av (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre *t*-butylester (fremstilt som i Eksempel 193, 0,82 g 1,25 mmol) i metyl *t*-butyleter (10 ml) ble behandlet med 1N vandig natriumhydroksid (3 ml). Den bifasiske blanding ble senket i et forhånds-oppvarmet oljebad som ble holdt ved 55°C. Blandingen ble oppvarmet i 1 time og avkjølt til 25°C. Fasene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med ytterligere metyl *t*-butyleter. Den vandige fasen ble behandlet med en vandig løsning av kalsiumacetat (3,2% løsning, 12 ml) hvilket resulterte i utfelling av et hvitt, fast stoff. Blandingen ble oppvarmet til 55°C i 1 time og avkjølt til 25°C. De faste stoffene ble isolert ved filtrering og tørket under vakuum, hvilket gir (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre kalsiumsalt (2:1) (0,62 g, 45%) som et hvitt pulver.

En løsning av (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre kalsiumsalt (2:1) (0,14 g, 0,23 mmol) ble oppløst i 2N saltsyre (10 ml) og omrørt i 0,1 time ved 25°C. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske faser tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved superkritisk fluid kromatografi på en SFC DAICEL OJ kolonne, 35% metanol, ga (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre (0,28 g, 44%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 535,1952, observert 535,1954; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,64 (m, 4 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,19 (dd, *J*=14,9, 8,3 Hz, 1 H), 2,35 (dd, *J*=14,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,84 - 4,08 (m, 4 H), 4,21 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 195

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,36 g, 0,066 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2-isopropoksy-fenol (5,00 g, 0,033 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 4,86 g, 0,033 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,60 g, 65%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,90 g, 0,019 mol) i karbontetraklorid (35 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,95 g, 0,028 mol) og benzoylperoksid (450 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,10 g, 64%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,20 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,76 g, 0,029 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2-isopropoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 0,006 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C-120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi

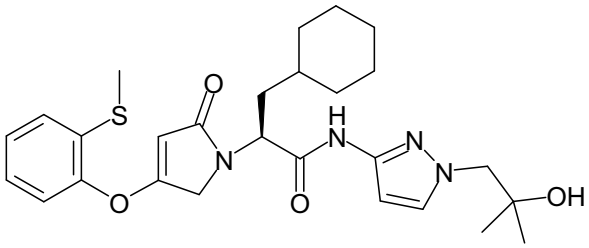
(silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0,720 g, 28%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (710 mg, 0,002 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 15 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (223 mg, 0,009 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (620 mg, 90%) som et lysebrunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (150 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (7 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (221 mg, 1,15 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (250 mg, 1,93 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (177 mg, 1,20 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 60 mg, 0,39 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (70 mg, 34%) som et light gult klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 1,07 (m, 3 H), 1,13 (br. s., 3 H), 1,14 (br. s., 3 H), 1,16 - 1,34 (m, 8 H), 1,55 - 1,95 (m, 8 H), 3,63 (br. s., 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,04 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=9,3, 5,9 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,93 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

Eksempel 196

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (1,23 g, 0,011 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2-metylsulfanyl-fenol (1,00 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (15 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 0,94 g, 0,006 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,15 g, 72%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 0,004 mol) i karbontetraklorid (15 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (1,00 g, 0,006 mol) og benzoylperoksid (0,13 g, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (0,50 g, 38%) som en gul olje: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}BrO_3S$ $[M]^+$ 330, observert 333.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,10 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,51 g, 0,027 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,80 g, 0,005 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi

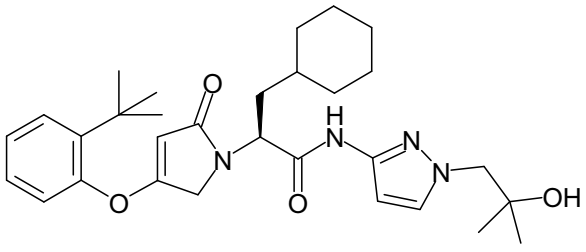
(silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (250 mg, 11%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (250 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 12 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,080 g, 0,003 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (200 mg, 83%) som et halvfast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (200 mg, 0,53 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (305 mg, 1,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (387 mg, 3,0 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (245 mg, 1,7 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 82 mg, 0,53 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) noe som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (40 mg, 15%) som et lett gult fast stoff.

Eksempel 197

(S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,3 g, 0,10 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2-*t*-butyl-fenol (7,60 g, 0,05 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 7,50 g, 0,05 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Etter denne tid ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2-*t*-butyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (10,2 g, 77%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-*t*-butyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,20 g, 0,012 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,26 g, 0,018 mol) og benzoylperoksid (295 mg, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2-*t*-butyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,10 g, 50%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (960 mg, 0,005 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,00 g, 0,023 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2-*t*-butyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,60 g, 0,005 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (585 mg, 28%) som gul olje.

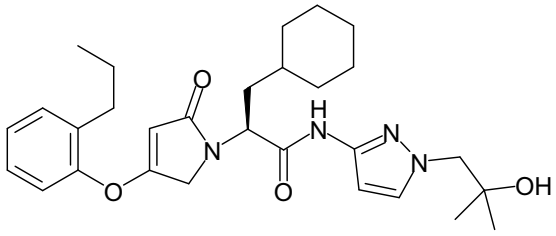
Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (585 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (184 mg, 0,008 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N

saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (530 mg, 94%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (150 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (228 mg, 1,2 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (250 mg, 1,9 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (178 mg, 1,21 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 60 mg, 0,39 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) noe som ga (S)-2-[4-(2-*t*-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,110 g, 54%) som et light brun klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,08 (m, 3 H), 1,15 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,61 - 1,87 (m, 6 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 3,61 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (m, *J*=17,6 Hz, 1 H), 4,29 (m, *J*=17,6 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,29 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,63 (br. s., 1 H).

Eksempel 198

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,2 g, 0,100 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2-propyl-fenol (6,90 g, 0,051 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 23°C under nitrogen og

reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 7,50 g, 0,050 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2-propyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,20 g, 41%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-propyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,10 g, 0,012 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,30 g, 0,019 mol) og benzoylperoksid (300 mg, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2-propyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,95 g, 48%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (623 mg, 0,003 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,98 g, 0,015 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2-propyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 0,003 mol) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0440 mg, 34%) som en gul olje.

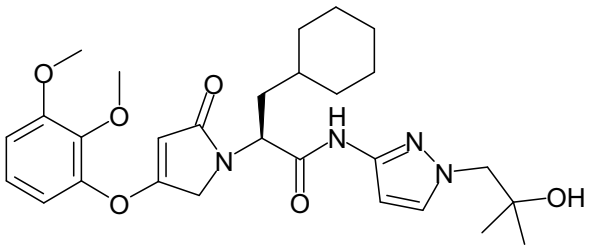
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (440 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (143 mg, 0,006 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-

propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (395 mg, 93%) som et gult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (160 mg, 0,43 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (230 mg, 1,2 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (260 mg, 2,0 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (184 mg, 1,2 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 63 mg, 0,39 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (58 mg, 26%) som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 0,94 - 1,08 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 3 H), 1,15 (br. s., 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 4 H), 1,51 - 1,58 (m, 2 H), 1,61 - 1,79 (m, 5 H), 1,83 (d, *J*=12,7 Hz, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 2,39 - 2,63 (m, 2 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,07 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,90 (m, 1 H), 6,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,29 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,57 (br. s., 1 H).

Eksempel 199

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,54 g, 0,067 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,3-dimetoksy-fenol (5,20 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,20 g, 47%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,20 g, 0,016 mol) i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,22 g, 0,024 mol) og benzoylperoksid (380 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,10 g, 57%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (600 mg, 0,003 mol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,80 g, 0,014 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 0,003 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (430 mg, 33%) som en gul olje.

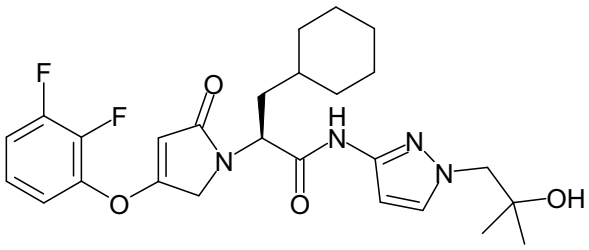
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (600 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (187 mg, 0,008 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-

dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (500 mg, 86%) som et lysegult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (150 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (8 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (225 mg, 1,2 mol) og *N,N*-diisopropyletylamin (254 mg, 2,0 mol) ved romtemperatur under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (180 mg, 1,2 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 60 mg, 0,39 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (85 mg, 42%) som et lett brunt klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,09 (m, 2 H), 1,15 (br. s., 3 H), 1,16 (br. s., 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 3 H), 1,60 - 1,96 (m, 8 H), 3,68 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,10 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=8,8, 6,8 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,69 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H)**.**

Eksempel 200

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,2 g, 0,100 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,3-difluor-fenol (6,58 g, 0,051 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i

Eksempel 191 7,50 g, 0,050 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2,3-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,01 g, 66%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,3-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,01 g, 0,033 mol) i karbontetraklorid (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (8,91 g, 0,050 mol) og benzoylperoksid (810 mg, 0,003 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2,3-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,20 g, 40%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (640 mg, 0,003 mol) i *N,N*-dimetylformamid (7 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,00 g, 0,015 mol) langsomt ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2,3-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 0,003 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (300 mg, 23%) som gul olje.

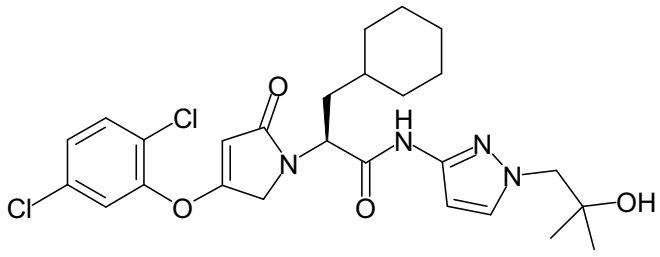
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (370 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (113 mg, 0,009 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-

difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (235 mg, 52%) som et brunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (125 mg, 0,34 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (195 mg, 1,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (220 mg, 1,7 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (157 mg, 1,1 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 53 mg, 0,34 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (68 mg, 40%) som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,08 (m, 3 H), 1,14 (s, 6 H), 1,16 - 1,32 (m, 2 H), 1,65 - 1,96 (m, 8 H), 3,64 (br. s., 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,12 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=8,8, 6,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,67 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 3 H), 7,28 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

Eksempel 201

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,50 g, 0,067 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,5-diklor-fenol (5,46 g, 0,033 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til

reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2,5-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,45 g, 37%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,5-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,25 g, 0,012 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (3,20 g, 0,018 mol) og benzoylperoksid (290 mg, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2,5-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,80 g, 43%) som en gul olje.

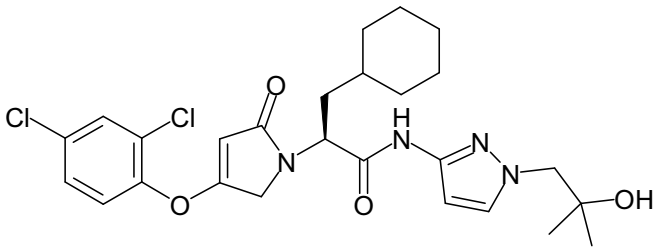
Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (750 mg, 0,004 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,6 g, 0,02 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2,5-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,5 g, 0,004 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (250 mg, 15%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (370 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (106 mg, 0,004 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (300 mg, 84%) som et lysebrunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (160 mg, 0,4 mmol) i diklormetan (5 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (82 mg, 0,4 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (210 mg, 1,6 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (61 mg, 0,4 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 160 mg, 0,4 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) noe som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,065 g, 30%) som en brun klebrig væske: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 - 1,01 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07 - 1,20 (m, 3 H), 1,50 - 1,84 (m, 8 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,92 (dd, *J*=10,5, 5,1 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 202

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,50 g, 0,067 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,4-diklor-fenol (5,46 g, 0,033 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så

ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2,4-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,50 g, 38%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,4-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,00 g, 0,015 mol) i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (2,32 g, 0,013 mol) og benzoylperoksid (280 mg, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2,4-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,00 g, 58%) som en gul olje.

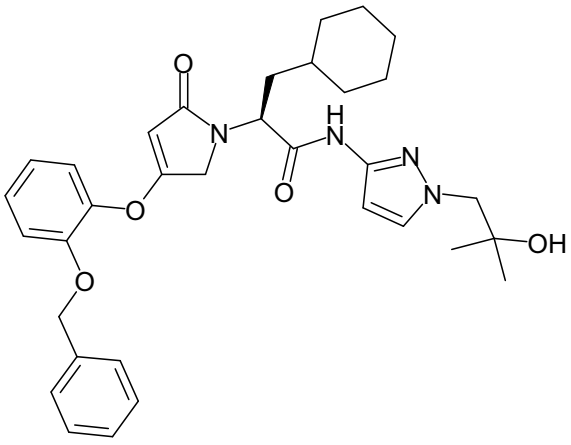
Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (0,690 g, 0,004 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,1 g, 0,016 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2,4-diklor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,20 g, 0,003 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (410 mg, 27%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (340 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (106 mg, 0,003 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (300 mg, 78%) som et lysegult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (210 mg, 0,5 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (300 mg, 1,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (340 mg, 2,6 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min, , 1-hydroksybenzotriazol (240 mg, 1,6 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 82 mg, 0,5 mmol) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,095 g, 34%) som et lysebrunt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 1,07 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,29 (m, 3 H), 1,60 - 1,99 (m, 8 H), 3,62 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,10 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,83 - 4,88 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,49 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H).

Eksempel 203

(S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (5,60 g, 0,05 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2-benzyloksy-fenol (5,00 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 3,70 g, 0,025 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2-benzyloksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,70 g, 73%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2-benzyloksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,70 g, 0,018 mol) i karbontetraklorid (35 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,90 g, 0,028 mol) og benzoylperoksid (440 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-3-(2-benzyloksy-fenoksy)-4-brom-but-2-ensyre-etylester (4,60 g, 64%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,05 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,30 g, 0,026 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-3-(2-benzyloksy-fenoksy)-4-brom-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 0,005 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (360 mg, 14%) som en gul olje.

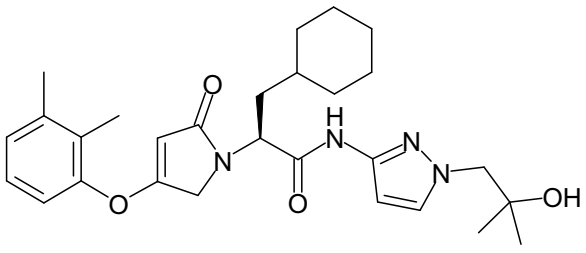
Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (310 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (87 mg, 0,004 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering,

vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (245 mg, 82%).

Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (150 mg, 0,3 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (197 mg, 1,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (220 mg, 1,7 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (158 mg, 1,0 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 54 mg, 0,3 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (58 mg, 29%) som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 0,97 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08 - 1,31 (m, 4 H), 1,53 - 1,82 (m, 7 H), 3,90 (s, 2 H), 4,10 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,91 (dd, *J*=10,5, 4,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,45 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 1 H), 7,21 - 7,41 (m, 8 H), 7,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 204

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,2 g, 0,100 mol) ble satt til en omrørt løsning av 2,3-dimetyl-fenol (6,18 g, 0,051 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i

Eksempel 191, 7,50 g, 0,050 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(2,3-dimetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,10 g, 35%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(2,3-dimetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (7,19 g, 0,031 mol) i karbontetraklorid (40 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (8,19 g, 0,046 mol) og benzoylperoksid (730 mg, 0,003 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(2,3-dimetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,00 g, 31%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,56 g, 0,008 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (4,90 g, 0,038 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(2,3-dimetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,40 g, 0,008 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (910 mg, 29%) som gul olje.

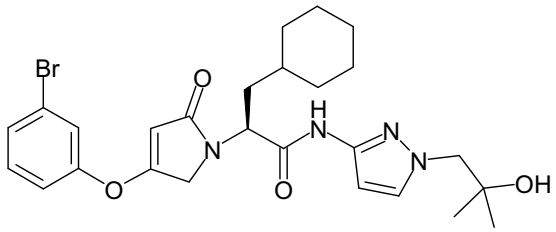
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (850 mg, 0,002 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (287 mg, 0,012 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-

dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (720 mg, 88%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (240 mg, 0,7 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (390 mg, 2,0 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (440 mg, 3,4 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (310 mg, 2,1 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 106 mg, 0,7 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (105 mg, 32%) som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,08 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,57 - 1,98 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,08 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,75 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,87 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 2 H), 7,28 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Eksempel 205

(S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (10,5 g, 0,094 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-brom-fenol (8,18 g, 0,047 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i

Eksempel 191, 7,00 g, 0,047 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,20 g, 39%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,80 g, 0,020 mol) i karbontetraklorid (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (5,51 g, 0,031 mol) og benzoylperoksid (500 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,30 g, 31%) som gul olje.

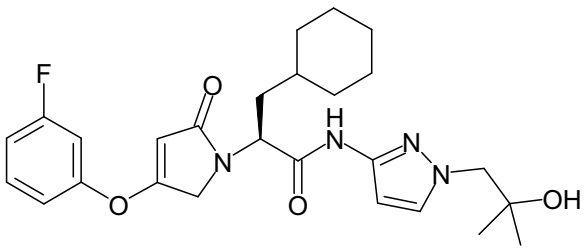
Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (843 mg, 0,005 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,64 g, 0,020 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,50 g, 0,004 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (490 mg, 25%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (450 mg, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (134 mg, 0,006 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (320 mg, 74%) som et gråhvitt fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (62 mg, 0,2 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (85 mg, 0,4 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (100 mg, 0,8 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (70 mg, 0,5 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 23 mg, 0,1 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (16 mg, 19%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,09 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H), 1,26 (s, 3 H), 1,60 - 1,94 (m, 8 H), 3,64 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,09 (d, *J*=18,1 Hz, 2 H), 4,32 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,92 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,42 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,82 (br. s., 1 H).

Eksempel 206

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,40 g, 0,066 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-fluor-fenol (3,78 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert

med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-fluor--fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (6,50 g, 86%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (8,60 g, 0,038 mol) i karbontetraklorid (35 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (10,3 g, 0,058 mol) og benzoylperoksid (900 mg, 0,004 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,30 g, 20%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (2,03 g, 0,011 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (6,38 g, 0,049 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,00 g, 0,010 mol) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (1,40 g, 35%) som en gul olje.

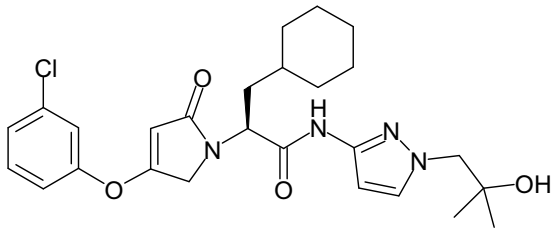
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (1,10 g, 0,003 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (382 mg, 0,016 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (920 gm, 87%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (200 mg, 0,6 mmol) i diklormetan (10 ml) ble

gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (143 mg, 0,7 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (223 mg, 1,7 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (117 mg, 0,8 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2- metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 110 mg, 0,7 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) noe som ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (150 mg, 54%) som et brun klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,08 (m, 2 H), 1,16 (br. s., 6 H), 1,18 - 1,33 (m, 4 H), 1,67 - 1,81 (m, 5 H), 1,81 - 2,00 (m, 2 H), 3,67 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,09 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,91 (dd, *J*=8,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,69 (br. s., 1 H), 6,93 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,30 (br. s., 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

Eksempel 207

(S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (7,40 g, 0,066 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-klor-fenol (4,22 g, 0,033 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over

natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,20 g, 40%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,45 g, 0,014 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (2,79 g, 0,016 mol) og benzoylperoksid (347 mg, 0,001 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,90 g, 63%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (786 mg, 0,004 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (2,58 g, 0,020 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,30 g, 0,004 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (530 mg, 33%) som en gul olje.

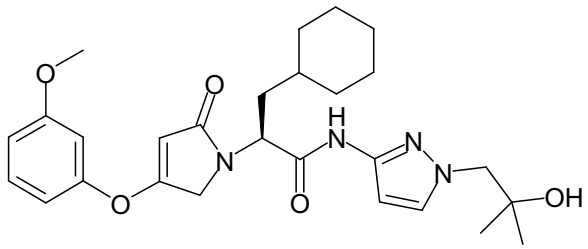
Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (340 mg, 0,9 mmol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (118 mg, 2,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (280 mg, 86%) som et gråhvitt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionsyre (200 mg, 0,6 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (115 mg, 0,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (213 mg, 1,7 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (0,092 g, 0,625 mmol) og 1-(3-amino-

pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 85 mg, 0,5 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (0,075 g, 27%) som et hvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,11 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,60 - 1,98 (m, 8 H), 3,39 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,09 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=9,2, 6,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,30 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H).

Eksempel 208

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,2 g, 0,100 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-metoksy-fenol (6,24 g, 0,050 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 7,50 g, 0,050 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,50 g, 46%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,50 g, 0,023 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (6,22 g, 0,035 mol) og benzoylperoksid (563 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (4,00 g, 55%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,20 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (4,06 g, 0,031 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-metoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 0,006 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* . Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (1,12 g, 46%) som en gul olje.

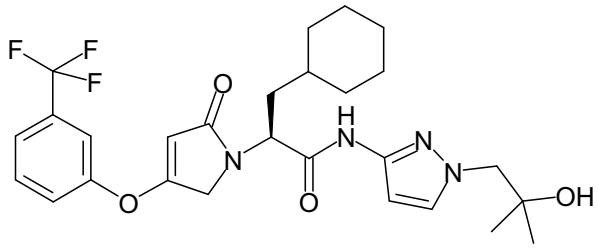
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (1,12 g, 0,003 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (387 mg, 0,009 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (670 mg, 62%) som et lysegult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (150 mg, 0,4 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (85 mg, 0,4 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (169 mg, 1,2 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (63 mg, 0,4 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel

80, 65 mg, 0,4 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (0,030 g, 14%) som en light gult klebrig væske: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,09 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,53 - 1,97 (m, 8 H), 2,80 (br. s., 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,09 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,91 (dd, *J*=8,8, 6,1 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 2 H), 6,76 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,82 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 8,95 (br. s., 1 H).

Eksempel 209

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (6,90 g, 0,061 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-trifluormetyl-fenol (5,00 g, 0,031 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 4,56 g, 0,031 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,33 g, 63%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (5,33 g, 0,019 mol) i karbontetraklorid (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (5,20 g, 0,029 mol) og benzoylperoksid (470 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,80 g, 55%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,16 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,65 g, 0,028 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-trifluormetyl-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 0,006 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (650 mg, 25%) som en gul olje.

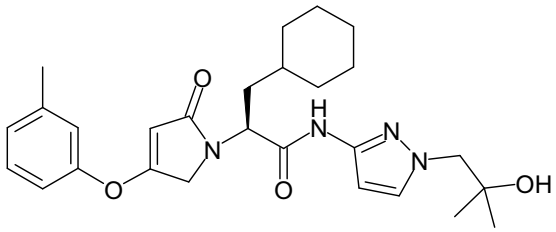
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (620 mg, 0,002 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (190 mg, 0,008 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (295 mg, 49%) som et lysebrunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (180 mg, 0,5 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (259 mg, 1,2 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (292 mg, 2,3 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (208 mg, 1,41 mol) og 1-(3-

amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 70 mg, 0,5 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (45 mg, 19%) som en gråhvitt klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,04 (m, 2 H), 1,13 (br. s., 6 H), 1,15 - 1,31 (m, 3 H), 1,56 - 1,93 (m, 8 H), 2,66 (br. s., 1 H), 3,92 (br. s., 2 H), 4,10 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,94 (br. s., 1 H), 5,00 (br. s., 1 H), 6,64 (br. s., 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,45 (br. s., 1 H), 7,54 (br. s., 2 H), 9,02 (br. s., 1 H).

Eksempel 210

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



Kalium *t*-butoksid (10,4 g, 0,092 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-metyl-fenol (5,00 g, 0,046 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 6,85 g, 0,046 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-m-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (6,41 g, 63%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-m-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (6,41 g, 0,029 mol) i karbontetraklorid (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (7,78 g, 0,044 mol) og benzoylperoksid (704 mg, 0,003 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-m-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (3,80 g, 44%) som en gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,03 g, 0,006 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,22 g, 0,025 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-m-tolyloksy-but-2-ensyre-etylester (1,50 g, 0,005 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (495 mg, 25%) som en gul olje.

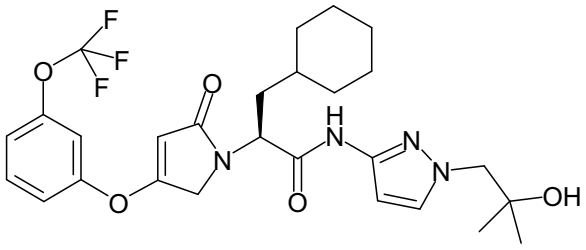
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (0,570 g, 0,002 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,201 g, 0,008 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (430 mg, 79%) som et lysebrunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (150 mg, 0,4 mmol) i diklormetan (10 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (250 mg, 1,3 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,280 g, 2,17 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min 1 ble -hydroksybenzotriazol (200 mg, 1,3 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 67 mg, 0,4 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en

mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (16 mg, 8%) som en gråhvitt klebrig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,06 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,58 - 1,93 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,07 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,06 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 8,96 (br. s., 1 H).

Eksempel 211

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (1,23 g, 0,013 mol) ble satt til en omrørt løsning av 3-trifluormetoksy-fenol (1,19 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (15 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 1,00 g, 0,007 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,40 g, 72%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (9,87 g, 0,034 mol) i karbontetraklorid (60 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (9,08 g, 0,051 mol) og benzoylperoksid i vann (75%, 1,09 g, 0,003 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den

resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (3,70 g, 29%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (556 mg, 0,003 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,75 g, 0,014 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (1,00 g, 0,003 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (290 mg, 23%) som en gul olje.

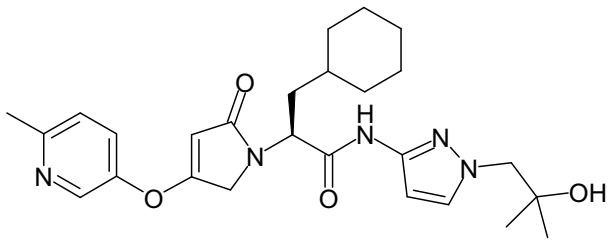
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (0,520 g, 0,001 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 20 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (153 mg, 0,006 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (380m g, 76%) som et lysegult, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (250 mg, 0,6 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (344 mg, 1,8 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (387 mg, 3,0 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (275 mg, 1,9 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 93m g, 0,6 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en

mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (70 mg, 21%) som et gråhvitt, fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,09 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,16 - 1,32 (m, 3 H), 1,60 - 1,97 (m, 8 H), 3,60 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=9,0, 6,6 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,67 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

Eksempel 212

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid



Kalium *t*-butoksid (10,4 g, 0,092 mol) ble satt til en omrørt løsning av 6-metyl-pyridin-3-ol (5,00 g, 0,046 mol) i tetrahydrofuran (35 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 6,80 g, 0,046 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (5,72 g, 56%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (3,50 g, 0,016 mol) i karbontetraklorid (25 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (4,23 g, 0,024 mol) og benzoylperoksid (383 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende

blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (2,10 g, 44%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (1,37 g, 0,007 mol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (4,30 g, 0,033 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (2,00 g, 0,007 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (410 mg, 15%) som en gul olje.

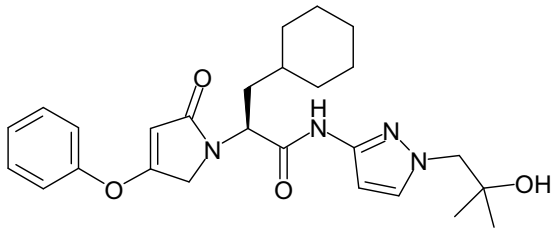
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (490 mg, 1,36 mmol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (172 mg, 4,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (316 mg, 67%) som et brunt, fast stoff.

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (150 mg, 0,4 mmol) i diklormetan (12 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (249 mg, 1,3 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (280 mg, 2,2 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 67 mg, 0,4 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket

med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid (105 mg, 50%) som et lett brunt klebrig fast stoff: NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,06 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,29 (m, 3 H), 1,56 - 1,94 (m, 8 H), 2,58 (br. s., 3 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,92 (br. s., 2 H), 4,09 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,81 - 4,93 (m, 1 H), 4,96 (br. s., 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 7,20 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,39 (br. s., 1 H), 8,74 (br. s., 1 H).

Eksempel 213

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



Kalium *t*-butoksid (11,9 g, 0,106 mol) ble satt til en omrørt løsning av fenol (7,86 g, 0,053 mol) i tetrahydrofuran (25 ml) ved 23°C under nitrogen og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 0,75 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23°C og en løsning av 3-klor-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 191, 5,00 g, 0,034 mol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble deretter vasket med 5% vandig natriumhydroksid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (E)-3-fenoksy-but-2-ensyre-etylester (6,20 g, 89%) som en gul olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-fenoksy-but-2-ensyre-etylester (5,00 g, 0,024 mol) i karbontetraklorid (20 ml) under en nitrogen-atmosfære ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (6,50 g, 0,037 mol) og benzoylperoksid (580 mg, 0,002 mol). Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 5 min og den resulterende blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter plassert i

kjøleskap natten over. De dannede faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde råproduktet ble renset ved anvendelse av flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh), etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-fenoksy-but-2-ensyre-etylester (5,10 g, 74%) som gul olje.

Til en omrørt løsning av (S)-2-amino-3-cykloheksyl-propionsyre-metylester (962 mg, 0,005 mol) i *N,N*-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (3,3 g, 0,026 mol) langsomt ved romtemperatur, under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 5 min og deretter behandlet med (E)-4-brom-3-fenoksy-but-2-ensyre-etylester (1,5 g, 0,005 mol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 110°C -120°C i 16 timer. Så ble isvann tilsatt og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) ga (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (650 mg, 36%) som gul olje.

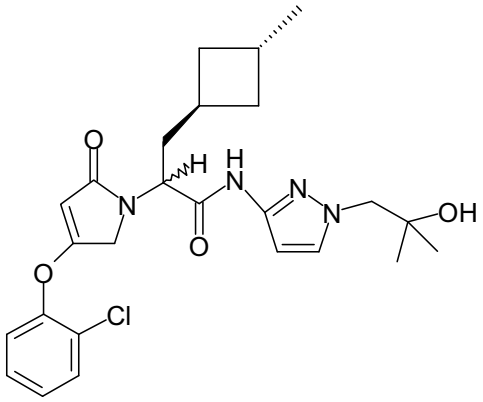
Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre-metylester (0,205 g, 0,006 mol) i tetrahydrofuran-vann (3:1, 5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (504 mg, 0,012 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2N saltsyre, under hvilken tid utfelling skjedde. Fellingen ble fjernet ved filtrering, vasket med kaldt vann og tørket *i vakuum* for å oppnå (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (170 mg, 86%).

Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionsyre (80 mg, 0,2 mmol) i diklormetan (8 ml) ble gradvis tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (137 mg, 0,7 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (155 mg, 1,2 mmol) ved romtemperatur, under nitrogen. Etter 15 min ble 1-hydroksybenzotriazol (110 mg, 0,7 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 37 mg, 0,2 mmol) satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 23°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning fulgt av en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble deretter vasket med en mettet vandig natriumklorid-løsning, separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir råproduktet, som ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel (100-200 mesh)) noe som ga (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-

3-yl]-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (21 mg, 19%) som en gråhvitt gummiaktig fast stoff: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,08 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,58 - 2,06 (m, 8 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,08 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,87 - 4,96 (m, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,15 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 7,39 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

Eksempel 214

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid



En løsning av 3-metyl cyklobutan karboksylsyre (1,67 g, 14,63 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble avkjølt til 0°C i et isbad og behandlet med en 2,0M løsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (14,63 ml, 29,26 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 4 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til 0°C og langsomt behandlet med metanol. Blandingen ble deretter fortynnet med 6N vandig saltsyre (60 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 75 ml). De organiske faser ble kombinert, tørket over natrium natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (4 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 33% etylacetat/heksaner) ga (3-metyl-cyklobutyl)-metanol (950 mg, 65%) som fargeløs olje.

En rundbunnet kolbe ladet med metylenklorid (50 ml) og en 2M løsning av oksalylklorid i metylenklorid (9,5 ml, 18,97 mmol) ble avkjølt til -70°C og deretter behandlet dråpevis med dimetylsulfoksid (2,0 ml, 28,13 mmol). Reaksjonen ble deretter omrørt i 30 min. Så ble en løsning av (3-metyl-cyklobutyl)-metanol (0,95 g, 9,48 mmol) i metylenklorid (10 ml) tilsatt dråpevis og blandingen omrørt ved -70°C i 15 min. Så ble trietylamin (5,25 ml, 37,6 mmol) tilsatt og omrørt ved -70°C i 15 min og deretter langsomt oppvarmet til 0°C og behandlet med en 1,0M vandig løsning av

kaliumbisulfat (100 ml) og ekstrahert med metylenklorid (2 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble deretter kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir 3-metyl-cyklobutankarbaldehyd (600 mg, 64%) som et gult halvfast.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert *N*-(benzyloksykarbonyl)-α-fosfonoglycin metylester (3,04 g, 9,16 mmol) i diklormetan (10 ml) og avkjølt til 0°C. Denne blandingen ble behandlet dråpevis med 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (1,20 ml, 7,94 mmol) og omrørt ved 0°C i 20 min. En løsning av 3-metyl-cyklobutankarbaldehyd (600 mg, 6,11 mmol) i diklormetan (5 ml) ble deretter tilsatt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 25°C og omrørt natten over. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* og oppløst i etylacetat (100 ml). Etylacetatlaget ble vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (2 x 50 ml), en mettet, vandig løsning av natriumklorid (50 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40M kolonne, 20% etylacetat/heksaner) ga (Z)-2-benzyloksykarbonylamino-3-(3-metyl-cyklobutyl)-akrylsyre-metylester (693 mg, 38%) som en gul viskøs olje.

Blandingen av isomerer (cis/trans metyl cyklobutan) ble separert til enkeltforbindelser ved superkritisk fluid kromatografi (SFC) på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografi (SFC) system (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Chiral kolonne: Daicel AD, 250 mm × 30 mm i.d., 5 µm-partikkelstørrelse, temperatur: 35ºC, strømningshastighet 70 ml/min og 100 bar tilbaketrykk, 10% metanol som mobilfase modikator og UV Deteksjon: 220 nm), hvilket gir de to rene forbindelsene. Den første topp som eluerte var cis-isomer, (Z)-2-benzyloksykarbonylamino-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-akrylsyre-metylester (276 mg) som ble isolert som en fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M+Na]^+$ 326,1363, observert 326,1362; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 1,42 - 1,61 (m, 2 H), 2,20 - 2,39 (m, 3 H), 2,96 - 3,12 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,07 (br. s., 1 H), 6,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 5 H). Den andre topp som eluerte var trans-isomeenr, (Z)-2-benzyloksykarbonylamino-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-akrylsyre-metylester (304 mg) som en fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M+Na]^+$ 326,1363, observert 326,1362; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 2,00 - 2,13 (m, 2 H), 2,36 - 2,51 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,05 (br. s., 1 H), 6,84 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 5 H).

I en Parr risteflaske ble plassert (Z)-2-benzyloksykarbonylamino-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-akrylsyre-metylester (300 mg, 0,99 mmol), metanol (10 ml) og

10% palladium på aktivert karbon (60 mg). Blandingen ble plassert på Parr hydrogenatoren og ladet med 2,8 kg/cm2 hydrogen trykk og ristet i 1,5 timer. Så ble katalysatoren filtrert fra gjennom en plugg av celitt og filteretat konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-amino-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (148 mg, 87%) som en blekgul olje.

I en liten trykk flaske ble plassert en blanding av 2-amino-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (147 mg, 0,86 mmol), acetonitril (6 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (220 µL, 1,03 mmol) som ble oppvarmet til 80°C. Til denne blandingen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 276 mg, 0,86 mmol) og røret forseglet og oppvarmet ved 100°C natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (108 mg, 35%) som en ravgul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 364,1310, observert 364,1310.

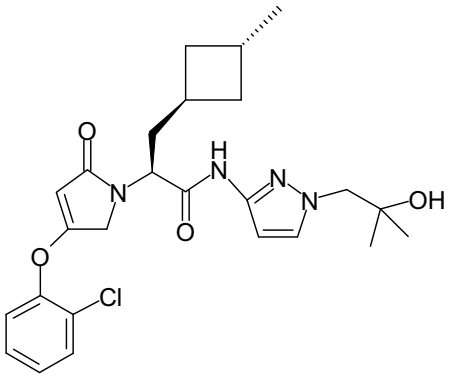
I en kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (107 mg, 0,29 mmol) oppløst i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (8 ml). Til denne blandingen ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (25 mg, 0,58 mmol) og den resulterende blandingen omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Etter slik time, blandingen ble konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fordelt mellom 1N vandig saltsyre (10 ml) og etylacetat (10 ml). Den organiske fasen ble separert og tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre (102 mg, 100%) som et lett ravgult halvfast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{20}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 350,1154, observert 350,1154.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre (100 mg, 0,29 mmol), diklormetan (5 ml) og *N,N*-dimetylformamid (3 dråper) ved 25°C. Til denne blandingen ble tilsatt en 2,0M løsning av oksalylklorid i diklormetan (180 µL, 0,36 mmol) dråpevis, som resulterte i gassutvikling. Blandingen ble omrørt i 15 min ved 25°C og deretter konsentrert *i vakuum*. Dette residuet ble tatt opp i diklormetan (5 ml) og tilsatt dråpevis into en annen kolbe inneholdende en løsning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt som i US20080021032, Eksempel 80, 55 mg, 0,35 mmol), diklormetan (5 ml) og 2,6-lutidin (180 µL, 0,58 mmol) ved 25°C og omrørt i 1,5 timer ved 25°C og deretter behandlet med metanol. Blandingen ble

fortynnet med diklormetan og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning. Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 25% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid (51 mg, 36%) som et lett ravgult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observert 487,2107; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,8 Hz, 9 H), 1,48 - 1,57 (m, 1 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (dd, *J*=9,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 215

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid

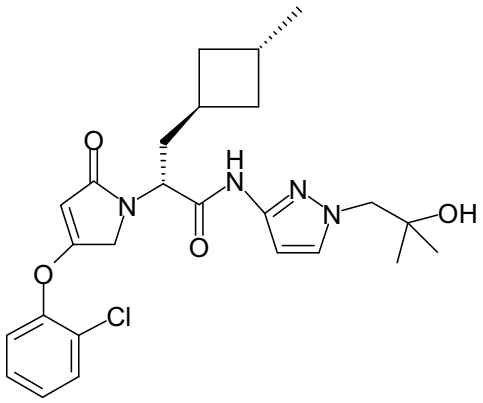


Blandingen av stereoisomerer av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 214, 37 mg) ble separert til de enkelt enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi (SFC) på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografi (SFC) system (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Chiral kolonne: Kromasil OD Cellucoat, 250 mm × 30 mm i.d., 5 µm-partikkelstørrelse, temperatur: 35ºC, strømningshastighet of 70 ml/min og 100 bar tilbaketrykk, 20% isopropanol som mobil fase modifier og UV Deteksjon: 220 nm), hvilket gir de to rene forbindelsene. Den første topp som eluerte var (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid (13 mg) som et hvitt skum:

$[\alpha]^{30}_{589}$ = −17,0° (c=0,1, diklormetan); HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observert 487,2108; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 1,65 - 2,04 (m, 5 H), 2,14 - 2,51 (m, 3 H), 2,92 (br. s., 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,15 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,70 (br. s., 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,49 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,85 (br. s., 1 H).

Eksempel 216

(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid

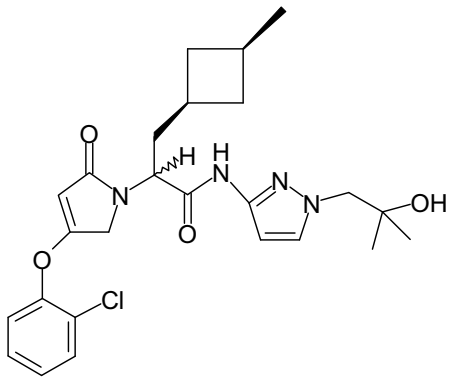


Blandingen av stereoisomerer av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid (fremstilt som i Eksempel 214, 37 mg) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi (SFC) på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografi (SFC) system (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Chiral kolonne: Kromasil OD Cellucoat, 250 mm × 30 mm i.d., 5 µm-partikkelstørrelse, temperatur: 35ºC, strømningshastighet of 70 ml/min og 100 bar tilbaketrykk, 20% isopropanol som mobilfase modifikator og UV Deteksjon: 220 nm), hvilket gir de to rene forbindelsene. Den andre topp som eluerte var (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid (14 mg) som et hvitt skum: $[\alpha]^{30}_{589}$ = +12,9° (c=0,07, diklormetan); HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observert 487,2107; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,15 (s, 6 H), 1,65 - 2,04 (m, 5 H), 2,12 - 2,48 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,15 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=7,2 Hz, 1

H), 4,88 (s, 1 H), 6,69 (br. s., 1 H), 7,17 - 7,40 (m, 4 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,49 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,75 (br. s., 1 H).

Eksempel 217

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid



En blanding av (Z)-2-benzyloksykarbonylamino-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-akrylsyre-metylester (fremstilt i Eksempel 214, 275 mg, 0,91 mmol), metanol (10 ml) og 10% palladium på aktivert karbon (50 mg) ble plassert i en Parr risteflaske. Den ble deretter plassert på Parr hydrogenatorapparat og ladet med hydrogen til 2,8 kg/cm2 og ristet i 1 time. Så ble katalysatoren filtrert gjennom en plugg av celitt og filteretat ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-amino-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (134 mg, 86%) som en blekgul olje.

I en liten trykkflaske ble plassert en blanding 2-amino-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (133 mg, 0,78 mmol), acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (200 µL, 0,94 mmol) og den resulterende blandingen oppvarmet til 80°C. Til denne blandingen ble tilsatt (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 250 mg, 0,78 mmol) i diklormetan (5 ml) og røret forseglet og oppvarmet ved 100°C natten over. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (103 mg, 36%) som en ravgul gummi: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ $[M+Na]^+$ 386,1129, observert 386,1130.

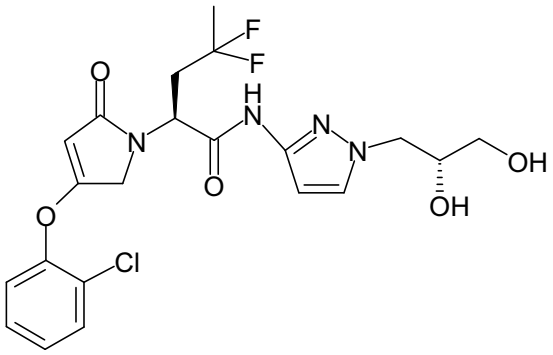
I en kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre-metylester (102 mg, 0,28 mmol) oppløst i en 1:1

løsning av tetrahydrofuran:vann (8 ml). Til denne blandingen ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (25 mg, 0,56 mmol) og den resulterende blandingen omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fordelt mellom 1N vandig saltsyre (10 ml) og etylacetat (10 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre (92 mg, 94%) som et light ravgul skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{20}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 350,1154, observert 350,1154.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionsyre (92 mg, 0,26 mmol), diklormetan (6 ml) og *N,N*-dimetylformamid (3 dråper) ved 25°C. Til denne blandingen ble tilsatt en 2,0M løsning av oksalylklorid i diklormetan (300 µL, 0,60 mmol) dråpevis, som resulterte i gass utvikling. Blandingen ble omrørt i 15 min ved 25°C og deretter konsentrert *i vakuum*. Resten ble tatt opp i diklormetan (5 ml) og tilsatt dråpevis til en annen kolbe inneholdende en løsning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt som i US20080021032, Eksempel 80, 50 mg, 0,31 mmol), diklormetan (5 ml) og 2,6-lutidin (150 µL, 0,52 mmol) ved 25°C og omrørt i 1 time ved 25°C. Blandingen ble behandlet med metanol og deretter fortynnet med diklormetan. Den organiske fasen ble deretter vasket med en 1N vandig saltsyreløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 33% etylacetat/heksaner) og deretter omvendt fase HPLC ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid, som en blanding av enantiomerer (17 mg, 13%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observert 487,2105; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,16 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,74 - 2,25 (m, 6 H), 3,90 (s, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,71 (dd, *J*=9,6, 5,8 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 218

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-ravsyre 1-metylester (3,0 g, 10,67 mmol) og tetrahydrofuran (50 ml). Til denne blandingen ble tilsatt karbonyldiimidazol (1,90 g, 11,74 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved 25°C i 6 timer. I en separat rundbunnet kolbe ble plassert malonsyre mono *t*-butylester (1,98 g, 11,74 mmol), tetrahydrofuran (30 ml) og magnesium etoksid (685 mg, 5,87 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved 25°C i 1 time og deretter konsentrert *i vakuum*. Residuet ble tatt opp i tetrahydrofuran (15 ml) og satt til kolben inneholdende ravsyre og karbonyldiimidazolblandingen og omrørt ved 25°C i 16 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og fordelt mellom dietyleter (200 ml) og en 0,5N vandig saltsyreløsning (200 ml). Den organiske fasen ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (150 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel 60, 230-400 mesh; 40% etylacetat/heksaner) og ga (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-okso-heksanedion syre 6-*t*-butylester 1-metylester (3,04 g, 75%) som en blekgul olje.

I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-okso-heksanedion syre 6-*t*-butylester 1-metylester (3,04 g, 8,01 mmol), toluen (80 ml) og para-toluen sulfonsyre hydrat (115 mg, 0,61 mmol) og tilbakeløpskokt i 6,5 timer og deretter natten over i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 60, 230-400 mesh; 50% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-okso-pentansyre-metylester (1,79 g, 80%) som en blekgult viskøs olje.

I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-okso-pentansyre-metylester (1,0 g, 3,58 mmol), diklormetan (20 ml) og (dietylamino)svovel trifluorid (3,80 ml, 28,64 mmol) som ble oppvarmet ved 55°C natten over. Blandingen ble avkjølt og langsomt hellet over i en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (50 ml) og is. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan, de kombinerte organiske faser deretter vasket med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning, en mettet, vandig løsning av natriumklorid, tørket over

natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 33% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4,4-difluor-pentansyre-metylester (578 mg, 53%) som en gul olje.

I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4,4-difluor-pentansyre-metylester (626 mg, 2,08 mmol), metanol (8 ml) og 10% palladium på aktivert karbon (100 mg). Trietylsilan (3 ml) ble tilsatt langsomt og blandingen omrørt ved 25°C i 30 min. En annen porsjon av 10% palladium på aktivert karbon (100 mg) og trietylsilan (3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min. En tredje porsjon av 10% palladium på aktivert karbon (100 mg) og trietylsilan (3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min. Blandingen ble filtrert for å fjerne katalysatoren og de faste stoffene vasket med metanol. Filteretat ble konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med toluen, oppløst i diklormetan og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 100% etylacetat) ga (S)-2-amino-4,4-difluor-pentansyre-metylester (151 mg) som en klar fargeløs væske.

En blanding av (S)-2-amino-4,4-difluor-pentansyre-metylester (145 mg, 0,87 mmol), acetonitril (6 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (220 µL, 1,3 mmol) ble oppvarmet til 80°C. En løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 306 mg, 0,96 mmol) i acetonitril (2 ml) ble tilsatt og oppvarmet ved 100°C i 6 timer. Blandingen ble konsentrert med silikagel (2 g) og renset ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-propoksykarbonyl-allylamino]-4,4-difluor-pentansyre-metylester (261 mg) som en gul olje.

En løsning av (S)-2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-propoksykarbonyl-allylamino]-4,4-difluor-pentansyre-metylester (255 mg, 0,63 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 140°C i 3,5 timer. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre-metylester (100 mg, 32% over to trinn) som en fargeløs gummi: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{16}NO_4ClF_2$ $[M+Na]^+$ 382,0628, observert 382,0629.

I en kolbe ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre-metylester (139 mg, 0,39 mmol) i en 1:1 løsning av

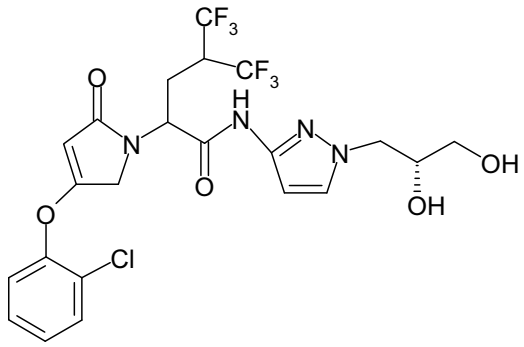
tetrahydrofuran:vann (8 ml) som ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (35 mg, 0,78 mmol) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fordelt mellom 1N vandig saltsyre (10 ml) og etylacetat (10 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre (130 mg, 96%) som et lett ravgult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{14}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 346,0652, observert 346,0652.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre (117 mg, 0,34 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 82 mg, 0,42 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyetylamin (170 µL, 1,02 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (225 mg, 0,51 mmol) og omrørt natten over ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (25 ml) tørket over natriumsulfat og konsentrert med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (72 mg, 40%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}N_4O_5ClF_2$ $[M+Na]^+$ 547,1530, observert 547,1531.

I en rundbunnet kolbe ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (70 mg, 0,13 mmol), metanol (3 ml) og *p*-toluensulfonsyre (5 mg, 0,15 mmol). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 24 timer og deretter konsentrert *i vakuum* og oppløst i etylacetat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix SF15-12 g kolonne, 100% etylacetat til 10% metanol/etylacetat) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (52 mg, 82%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{23}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 485,1398, observert 485,1396; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 (t, *J*=19,3 Hz, 3 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,12 (dd, *J*=9,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,55 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

Eksempel 219

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Hydrogenklorid gass ble boblet gjennom metanol (5 ml) i en trykkflaske ved 0°C i 2-3 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre (505 mg, 1,83 mmol) forseglet og oppvarmet ved 50°C natten over og deretter ved 25°C over helgen. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (478 mg, 90%) som et grå hvitt fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-amino-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (475 mg, 1,59 mmol), acetonitril (20 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (190 µL, 1,75 mmol) som ble omrørt ved 25°C i 30 min. Blandingen ble deretter overført til en trykkflaske og oppvarmet til 80°C. Så ble en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 560 mg, 1,75 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (190 µL, 1,75 mmol) i acetonitril (4 ml) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer og deretter ved 120°C i ytterligere 24 timer. Blandingen ble konsentrert med silikagel (2 g) og renset ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 11% etylacetat/heksaner) noe som ga 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester (144 mg) som en en ravgul olje.

En løsning av 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester (144 mg, 0,29 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 180°C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 25 g

kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 33% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester (52 mg, 7% over to trinn) som en ravgul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{14}NO_4ClF_6$ $[M+H]^+$ 446,0589, observert 446,0588.

En blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre-metylester (48 mg, 0,11 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (2 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (11 mg, 0,22 mmol) og omrørt i 2 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og deretter fortynnet med vann og pH justert til pH=6 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre (35 mg, 75%) som et gråhvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{12}NO_4ClF_6$ $[M+H]^+$ 432,0432, observert 432,0433.

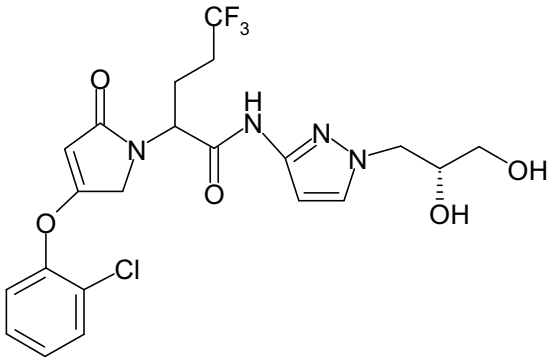
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre (31 mg, 0,072 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 20 mg, 0,086 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (35 µL, 0,22 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (48 mg, 0,11 mmol) og omrørt natten over ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (15 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (10 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (10 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (10 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 12 g kolonne, 40% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (34 mg, 77%) som et kremfarget skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{25}N_4O_5ClF_6$ $[M+H]^+$ 611,1491, observert 611,1487.

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (32 mg, 0,05 mmol), metanol (2 ml) og *p*-toluensulfonsyre hydrat (5 mg, 0,15 mmol) og omrørt ved 25°C i 48 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og deretter tatt opp i etylacetat/metanol og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix SF15-12 g kolonne, 100% etylacetat til 10% metanol/etylacetat) ga 2-[4-

(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (25 mg, 84%) som en fargeløs gummi: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{21}N_4O_5ClF_6$ $[M+H]^+$ 571,1178, observert 571,1177; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 3,82 - 3,98 (m, 2 H), 4,10 (dd, *J*=13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J*=17,9 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 4,89 - 4,98 (m, 2 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 3 H), 7,56 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

Eksempel 220

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (20 ml) i en trykkflaske ved 0°C i 2-3 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-amino-5,5,5-trifluor-pentansyre (0,92 g, 5,37 mmol) og omrørt ved 50°C i 24 timer og deretter plassert i et kjøleskap over helgen. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (1,19 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-amino-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (1,19 mg, 5,37 mmol), acetonitril (40 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,91 mmol) som ble omrørt ved 25°C i 30 min. Blandingen ble deretter overført til en trykkflaske og oppvarmet til 80°C. Blandingen ble deretter behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,91 mmol) og en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 1,88 g, 5,91 mmol) i acetonitril (8 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer og deretter konsentrert med silikagel (3 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40

g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) ga 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester (1,43 g) som en en ravgul olje.

En løsning av 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester (1,43 g, 3,78 mmol) i acetonitril (4 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 180°C i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g). Rensing med Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester (1,02 g, 50% over to trinn) som en en ravgul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{15}NO_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 378,0715, observert 378,0716.

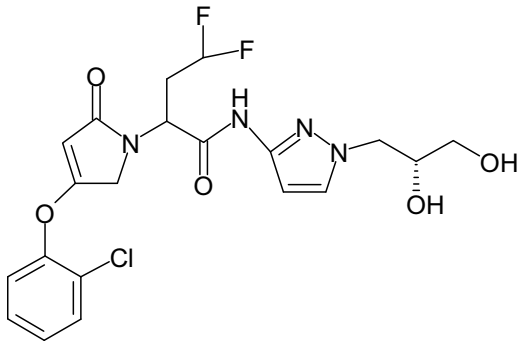
En blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre-metylester (1,02 g, 2,70 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (30 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (270 mg, 5,40 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet, fortynnet med vann og pH justert til pH=5 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre (766 mg, 78%) som et kremfarget fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{13}NO_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 364,0558, observert 364,0557.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre (182 mg, 0,50 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 118 mg, 0,60 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml). Denne blandingen ble behandlet med *N,N*-diisopropyetylamin (250 µL, 1,5 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (330 mg, 0,75 mmol) og omrørt natten over ved 25°C. Så ble reaksjonen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (25 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 80% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (216 mg, 79%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{26}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 543,1617, observert 543,1619.

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (210 mg, 0,39 mmol), metanol (5 ml) og *p*-toluensulfonsyre hydrat (17 mg). Denne blandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer og deretter fortynnet med diklormetan og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire, 40 g kolonne, 100% etylacetat til 5% metanol/etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (140 mg, 71%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{21}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 503,1304, observert 503,1300; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,46 (m, 4 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,68 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,53 (m, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,72 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,78 (dd, *J*=9,1, 5,1 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 3 H), 7,66 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 221

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4-difluor-butyramid



I en kolbe under argon ble plassert triflinsyreanhydrid (10,22 ml, 61 mmol) og diklormetan (10 ml) og denne ble avkjølt til -70°C. Til denne avkjølte blanding ble tilsatt langsomt en løsning av 2,2-difluoretanol (5,00 g, 61 mmol) og trietylamin (8,5 ml, 61 mmol) i diklormetan (10 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 25°C og deretter konsentrert *i vakuum*. Dette materialet ble destillert ved 60°C og 50 mm Hg som ga trifluor-metansulfonsyre 2,2-difluor-etylester (9,74 g, 75%) som en fargeløs olje.

I en kolbe under argon ble plassert dietylacetimidomalonat (8,95 g, 40,15 mmol), tetrahydrofuran (60 ml) og kalium *t*-butoksid (4,86 g, 40,15 mmol). Denne

suspensjonen ble kraftig omrørt ved tilbakeløpstemperatur i 1,5 timer. Til denne blandingen ble forsiktig tilsatt trifluor-metansulfonsyre 2,2-difluor-etylester (9,74 g, 45,99 mmol) og tilbakeløpskokt i ytterligere 3 timer, avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat (100 ml) og vasket med 0,5N vandig saltsyreløsning (2 x 50 ml), vann (2 x 50 ml), mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (50 ml), 1N vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (50 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Dietyleter (60 ml) og etylacetat ble satt til for å oppløse de faste stoffene og løsningen ble lagret i kjøleskap, de faste stoffene ble oppsamlet ved filterering og vasket med dietyleter som ga et hvitt, fast stoff (0,6 g). Filteratet ble deretter renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 60, 230-400 mesh; 40% etylacetat/heksaner) noe som ga 2-acetylamino-2-(2,2-difluor-etyl)-malonsyre dietylester (8,34 g, kombinert med ovenfor 8,94 g, 79%) som et lett rosa fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-acetylamino-2-(2,2-difluor-etyl)-malonsyre dietylester (8,94 g, 31,78 mmol) og 6N vandig saltsyre (140 ml). Denne blandingen ble tilbakeløpskokt natten over. Så ble blandingen avkjølt til romtemperatur og ekstrahert med dietyleter (100 ml) den vandige fasen ble konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-4,4-difluor-smørsyre hydrokloridsalt (5,39 g, 97%) som et kremfarget fast stoff.

Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (20 ml) i en trykkflaske ved 0°C i 2-3 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-amino-4,4-difluor-smørsyre hydrokloridsalt (1,00 g, 5,70 mmol) og oppvarmet ved 50°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og nitrogen boblet gjennom i 5 min, konsentrert *i vakuum* og azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-4,4-difluor-smørsyre-metylester-hydrokloridsalt (1,09 g) som et hvitt, fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-amino-4,4-difluor-smørsyre-metylester-hydrokloridsalt (1,08 g, 5,70 mmol), acetonitril (40 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,03 ml, 6,38 mmol) som ble omrørt ved 25°C i 30 min. Blandingen ble deretter overført til en trykkflaske og oppvarmet til 80°C. Blandingen ble deretter behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,03 ml, 6,38 mmol) og en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 2,00 g, 6,27 mmol) i acetonitril (10 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer og deretter konsentrert med silikagel (4 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) ga 3-(2-klor-fenoksy)-4-(3,3-difluor-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (1,19 g) som en en ravgul olje.

En løsning av 3-(2-klor-fenoksy)-4-(3,3-difluor-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (1,19 g, 3,04 mmol) i acetonitril (4 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 180°C i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-smørsyre-metylester (794 mg, 40% over to trinn) som en ravgul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{15}H_{14}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 346,0652, observert 346,0651.

En blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-smørsyre-metylester (790 mg, 2,28 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (20 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (230 mg, 4,56 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og deretter fortynnet med vann og pH justert til pH=5 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-smørsyre (571 mg, 75%) som en krem farget fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{12}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 332,0496, observert 332,0496.

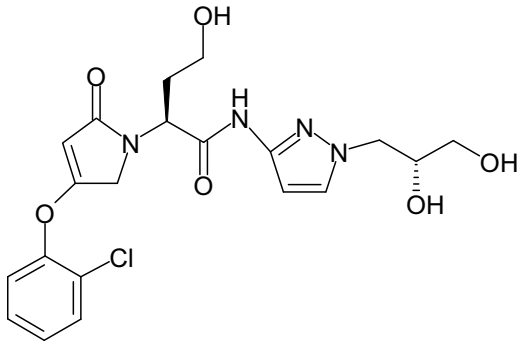
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-smørsyre (166 mg, 0,50 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 118 mg, 0,60 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (250 µL, 1,5 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (330 mg, 0,75 mmol) og omrørt natten over ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (25 ml), tørket over natriumsulfat og deretter konsentrert med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 80% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-4,4-difluor-butyramid (185 mg, 72%) som et kremfarget skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{25}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 511,1555, observert 511,1555.

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-4,4-

difluor-butyramid (180 mg, 0,35 mmol), metanol (5 ml) og *p*-toluensulfonsyre hydrat (20 mg). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer og deretter fortynnet med diklormetan og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire, 40 g kolonne, 100% etylacetat til 5% metanol/etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4-difluor-butyramid (109 mg, 66%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{21}N_4O_5ClF_2$ $[M+Na]^+$ 493,1061, observert 493,1057; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (m, 2 H), 3,19 - 3,31 (m, 2 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,85 (dd, *J*=13,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J*=13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,35 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,94 - 5,02 (m, 1 H), 6,10 (tt, *J*=56,1, 4,2 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Eksempel 222

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-hydroksy-butyramid



I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-ravsyre 1-metylester (7,00 g, 24,89 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og avkjølt til -5°C. Til denne blandingen ble tilsatt en 1,0M løsning av boran i tetrahydrofuran (50,6 ml, 50,6 mmol), langsomt over en 15 minutters periode. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen rørt ved 0°C i 5 timer og deretter stoppet ved langsom tilsetning av en 10% vandig sitronsyreløsning (100 ml) og deretter dietyleter (100 ml). Blandingen ble deretter ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml) og De organiske faser ble samlet og vasket med en 1:1 løsning av vann:mettet vandig natriumklorid-løsning (50 ml), tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved flash kolonnekromatografi (silikagel 60, 230-400 mesh; 40% etylacetat/heksaner til 80% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-hydroksy-smørsyre-metylester (4,50 g, 68%) som en fargeløs viskøs olje.

I en kolbe under argon ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-hydroksy-smørsyre-metylester (535 mg, 2,0 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml). Til denne blandingen ble deretter tilsatt imidazol (330 mg, 4,8 mmol) og *t*-butyl dimetylsilylklorid (360 mg, 2,4 mmol) og innen et minutt oppstod faste stoffer og *N,N*-dimetylformamid (1 ml) ble satt til for å løse materialet. Blandingen ble omrørt i 16 timer ved 25°C og deretter fortynnet med vann (50 ml) og den vandige fasen ekstrahert med dietyleter (2 x 50 ml) tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-smørsyre-metylester (478 mg, 63%) som en fargeløs olje.

I en Parr risteflaske ble plassert (S)-2-benzyloksykarbonylamino-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-smørsyre-metylester (478 mg, 1,25 mmol), metanol (10 ml) og 10% palladium på aktivert karbon (100 mg). Flasken ble plassert på Parr-risteren og ladet med hydrogen til 2,8 kg/cm2 og ristet i 1,5 timer. Så ble blandingen filtrert gjennom celitt og filteretat konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-amino-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-smørsyre-metylester (291 mg, 94%) som en fargeløs olje.

En løsning av (S)-2-amino-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-smørsyre-metylester (291 mg, 1,18 mmol), acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (300 µL, 1,77 mmol) ble oppvarmet ved 80°C og deretter ble en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 414 mg, 1,29 mmol) i acetonitril (5 ml) tilsatt langsomt. Blandingen ble deretter oppvarmet ved 100°C i 16 timer. Så ble blandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) ga 4-[(S)-3-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-1-metoksykarbonyl-propylamino]-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (501 mg) som en lysegul olje.

En løsning av 4-[(S)-3-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-1-metoksykarbonyl-propylamino]-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (495 mg, 1,02 mmol) i acetonitril (4 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 140°C i 3 timer. Så ble blandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre-metylester (255 mg, 49% over to trinn) som en gylden olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{30}NO_5ClSi$ $[M+Na]^+$ 462,1474, observert 462,1473.

En blanding av (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre-metylester (250 mg, 0,57 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (8 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (48 mg, 1,14 mmol) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fortynnet med vann (10 ml) og pH justert til pH=5 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble deretter tørket og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre (195 mg, 81%) som et gråhvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{28}NO_5ClSi$ $[M+H]^+$ 426,1498, observert 426,1498.

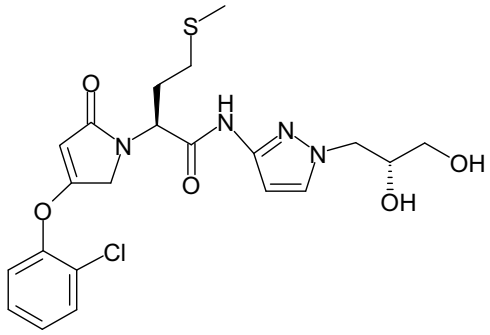
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-smørsyre (190 mg, 0,45 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 105 mg, 0,54 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (220 µL, 1,34 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat (295 mg, 0,57 mmol) og omrørt i 5 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og mettet vandig natriumklorid-løsning (25 ml) tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 80% etylacetat/heksaner) ga (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid (131 mg, 49%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{41}N_4O_6ClSi$ $[M+H]^+$ 605,2557, observert 605,2559.

I en rundbunnet kolbe ble plassert (S)-4-(*t*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid (128 mg, 0,21 mmol), metanol (5 ml) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (10 mg) og omrørt ved 25°C i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert og behandlet med etylacetat og metanol for å løse materialet og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix, 25 g kolonne, 100% etylacetat til 20% metanol/etylacetat) ga materiale som ikke var rent. En andre rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix, 25 g kolonne, 100% etylacetat til 20% metanol/etylacetat) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-hydroksy-butyramid (43 mg, 45%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for

$C_{20}H_{23}N_4O_6Cl$ $[M+H]^+$ 451,1379, observert 451,1379; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,06 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,9, 7,9 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 2 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,84 (dd, *J*=8,4, 5,4 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H).

Eksempel 223

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid



I en kolbe ble plassert (L)-metionin metylester-hydrokloridsalt (1,10 g, 5,5 mmol), acetonitril (25 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,00 ml, 6,16 mmol) og blandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time. Så ble en ytterligere porsjon av *N,N*-diisopropyletylamin (1,00 ml, 6,16 mmol) tilsatt og temperaturen hevet til 80°C og en blanding av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 1,60 g, 5,0 mmol) i acetonitril (5 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet ved 100°C i 16 timer og deretter konsentrert *i vakuum* med silikagel (4 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) ga 3-(2-klor-fenoksy)-4-((S)-1-metoksykarbonyl-3-metylsulfanyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g) som en gul olje.

En løsning av 3-(2-klor-fenoksy)-4-((S)-1-metoksykarbonyl-3-metylsulfanyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (1,56 g, 3,88 mmol) i acetonitril (4 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 140°C i 3 timer. Så ble blandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (4 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-klor-

fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylsulfanyl-smørsyre-metylester (477 mg, 24% over to trinn) som en gylden olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{16}H_{18}NO_4ClS$ $[M+Na]^+$ 378,0537, observert 378,0538.

En blanding av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylsulfanyl-smørsyre-metylester (513 mg, 1,44 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (20 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (120 mg, 2,88 mmol) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fordelt mellom 1N vandig saltsyre (10 ml) og etylacetat (20 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylsulfanyl-smørsyre (438 mg, 89%) som en lett ravgul gummi.

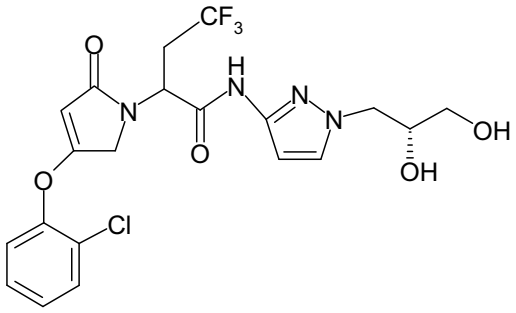
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylsulfanyl-smørsyre (171 mg, 0,50 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 118 mg, 0,60 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (250 µL, 1,5 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (331 mg, 0,75 mmol) og blandingen ble omrørt i 3,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (30 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (25 ml) tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 100% etylacetat) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid (121 mg, 46%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{29}N_4O_5ClS$ $[M+H]^+$ 521,1620, observert 521,1622.

I en rundbunnet kolbe ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid (118 mg, 0,23 mmol), metanol (5 ml) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (9 mg). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer og deretter konsentrert *i vakuum*, oppløst i etylacetat med litt metanol for å løse materialet og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix, 12 g kolonne, 100% etylacetat til 10% metanol/etylacetat) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid (80 mg, 74%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{25}N_4O_5ClS$ $[M+H]^+$ 481,1307, observert

491,1307; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,96 - 2,19 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,78 - 4,86 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

Eksempel 224

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid



Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (5 ml) i en trykkflaske ved 0°C i 2-3 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-amino-4,4,4-trifluor-smørsyre hydrokloridsalt (450 mg, 2,32 mmol) forseglet og omrørt ved 50°C i 16 timer natten over. Blandingen ble deretter avkjølt og nitrogengass boblet gjennom blandingen i 5 min, konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-4,4,4-trifluor-smørsyre-metylester-hydrokloridsalt (474 mg, 98%) som et hvitt, fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-amino-4,4,4-trifluor-smørsyre-metylester-hydrokloridsalt (472 mg, 2,27 mmol), acetonitril (20 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (410 µL, 2,54 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved 25°C i 30 min og deretter oppvarmet til 80°C og en løsning av *N,N*-diisopropyletylamin (410 µL, 2,54 mmol) og (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 800 mg, 2,50 mmol) i acetonitril (5 ml) ble tilsatt langsomt. Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen deretter oppvarmet ved 100°C i 16 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* med silikagel (3 g) og renset ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner) som ga 3-(2-klor-fenoksy)-4-(3,3,3-trifluor-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (412 mg) som en gul olje.

En løsning av 3-(2-klor-fenoksy)-4-(3,3,3-trifluor-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (410 mg, 1,00 mmol) i acetonitril (4 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 150°C i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 16% etylacetat/heksaner til 33% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4,4-trifluor-smørsyre-metylester (153 mg, 17% over to trinn) som en gul olje .

En blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4,4-trifluor-smørsyre-metylester (212 mg, 0,58 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (8 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (55 mg, 1,16 mmol) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og deretter fortynnet med vann (10 ml) og pH justert til pH=4 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble deretter tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4,4-trifluor-smørsyre (149 mg, 73%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{14}H_{11}NO_4ClF_3$ $[M+Na]^+$ 372,0221, observert 372,0224.

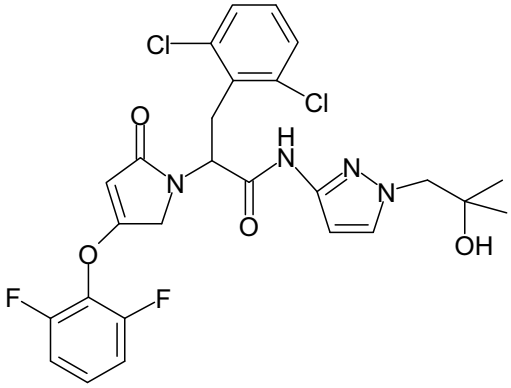
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4,4-trifluor-smørsyre (144 mg, 0,41 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 97 mg, 0,49 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (200 µL, 1,23 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (271 mg, 0,62 mmol) og omrørt i 16 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (25 ml), tørket over natriumsulfat og deretter konsentrert med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire 40 g kolonne, 80% etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid (168 mg, 77%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{24}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 529,1460, observert 529,1457.

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid (164 mg, 0,31 mmol), metanol (5 ml) og *p*-toluensulfonsyre monohydrat (15 mg). Blandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer og deretter

konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,3 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (Aspire kolonne, 100% etylacetat til 5% metanol/etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid (116 mg, 77%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{20}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 489,1147, observert 489,1148; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,80 - 3,13 (m, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, *J*=13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,72 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 5,18 (dd, *J*=9,4, 3,9 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,56 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,92 (s, 1 H).

Eksempel 225

3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (20 ml) i en trykkflaske ved 0°C i 2-3 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med (L)-2,6-diklorfenyl alanin (1,00 g, 4,28 mmol) og omrørt ved 50°C i 16 timer og deretter 25°C over helgen. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, azeotrop-behandlet med acetonitril og tørket under høyvakuum, hvilket gir 2-amino-3-(2,6-diklor-fenyl)-propionsyre-metylester-hydrokloridsalt (1,00 g,82%) som et hvitt, fast stoff.

I en kolbe ble plassert 2-amino-3-(2,6-diklor-fenyl)-propionsyre-metylester-hydrokloridsalt (313 mg, 1,10 mmol), acetonitril (5 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (200 µL, 1,23 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time og deretter avkjølt til 25°C. Blandingen ble deretter behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (200 µL, 1,23 mmol) og oppvarmet ved 80°C og en løsning av 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 36, 321 mg, 1,00 mmol) i acetonitril (1 ml) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 16 timer

og deretter plassert i et forseglet mikrobølgerør og oppvarmet ved 140°C i 1 time i mikrobølgeovn. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (40S kolonne, 10% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat) ga 3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (58 mg, 12%) som en gull olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{20}H_{15}NO_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 442,0419, observert 442,0420.

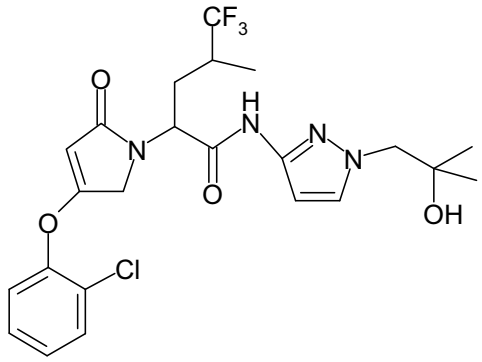
En blanding av 3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (56 mg, 0,13 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (4 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (11 mg, 0,26 mmol). Blandingen ble deretter omrørt i 1 time ved 25°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og deretter fortynnet med 1N vandig saltsyre inntil pH ble sur og deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (40 mg, 74%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{13}NO_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 428,0263, observert 428,0263.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (38 mg, 0,089 mmol) i diklormetan (3 ml) og *N,N*-dimetylformamid (3 dråper) ved 25°C. Til denne blanding ble deretter dråpevis tilsatt en 2,0M løsning av oksalylklorid i diklormetan (50 µL, 0,10 mmol) noe som resulterte i gassutvikling. Blandingen ble deretter omrørt i 15 min ved 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble tatt opp i diklormetan (3 ml) og tilsatt dråpevis til en kolbe inneholdende en løsning av 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt som i US20080021032, Eksempel 80, 17 mg, 0,107 mmol), diklormetan (3 ml) og 2,6-lutidin (50 µL, 0,18 mmol) ved 25°C. Blandingen ble deretter omrørt i 1 time ved 25°C og deretter behandlet med metanol og fortynnet med diklormetan. Denne blandingen ble deretter vasket med en 1N vandig saltsyreløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (25% etylacetat/heksaner) ga 3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (18 mg, 36%) som et lett ravgult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{24}N_4O_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 565,1216, observert 565,1216; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 3,34 - 3,51 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,19 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 5,03 (dd, *J*=8,2, 6,0 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J*=8,2, 7,7

Hz, 1 H), 7,35 (t, *J*=8,7 Hz, 2 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H).

Eksempel 226

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (25 ml) i en trykkflaske ved 0°C i ~2 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre (1,0 g, 5,4 mmol) og oppvarmet ved 50°C i 16 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og azeotrop-behandlet med acetonitril, hvilket gir uren 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (1,3 g, små løsningsmiddelurenheter).

En suspensjon av 2-amino-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester-hydrokloridsalt (814 mg, 3,5 mmol) i acetonitril (5 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (818 µL, 5,3 mmol) og oppvarmet i 1 time ved 60°C. Blandingen ble deretter avkjølt til 25°C og en ytterligere porsjon av *N,N*-diisopropyletylamin (818 µL, 5,3 mmol) og acetonitril (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble deretter oppvarmet til 80°C og langsomt behandlet med en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 1,0 g, 3,14 mmol) i acetonitril (3 ml). Temperaturen ble deretter hevet til 100°C og blandingen omrørt i 16 timer. Så ble blandingen konsentrert til omtrent 5 ml totalt volum og plassert i et forseglet rør og oppvarmet natten over ved 100°C. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum*, fortynnet med diklormetan og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (15 ml), vann (15 ml) og en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml). Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (24 g kolonne, 10% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) som ga 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester (726 mg, 53%) som en gul olje.

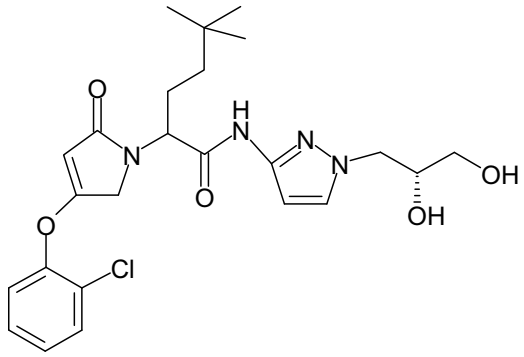
En løsning av 2-[2-(2-klor-fenoksy)-3-etoksykarbonyl-allylamino]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester (726 mg, 1,66 mmol) i actonitril (5 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 140°C i 2,5 timer. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi(12 g kolonne, 10% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) noe som ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester (379 mg, 58%) som en gul olje.

I en kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre-metylester (614 mg, 1,56 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (10 ml). Til denne blandingen ved 25°C ble tilsatt en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (131 mg, 3,13 mmol) i vann (10 ml). Blandingen ble deretter omrørt i 2 timer ved 25°C. Så ble blandingen behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning inntil pH = 2 og ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De organiske faser ble kombinert og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre (575 mg, 98%) som et gult-oransje fast stoff.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre (575 mg, 1,52 mmol) i diklormetan (25 ml). Til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (296 µL, 1,67 mmol) og 1-hydoksybenzotriazol (216 mg, 1,59 mmol) og omrørt ved 25°C i 2 timer. Så ble 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i US20080021032, Eksempel 80, 283 mg, 1,83 mmol) tilsatt og blandingen omrørt i 16 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med diklormetan (10 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), vann (10 ml) og en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml) tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (12 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 80% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (460 mg, 59%) som et gult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{26}N_4O_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 515,1668, observert 515,1664; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,20 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,89-2,19 (m, 2 H), 2,30 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,90,4,91 (2 x s, 1 H), 5,00 (dd, *J*=4,8, 10,9 Hz, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H), 7,20-7,37 (m, 4 H), 7,49 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 8,65,8,89 (2 x br. s., 1 H).

Eksempel 227

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl] amid



Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom metanol (10 ml) i en trykk flaske ved 0°C i ~2 min. Denne løsningen ble deretter behandlet med 2-*t*-butoksykarbonylamino-5,5-dimetyl-heksansyre (300 g, 1,16 mmol) og oppvarmet ved 50°C i 16 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og azeotrop-behandlet med acetonitril, hvilket gir 2-amino-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester-hydrokloridsalt (283 mg).

En suspensjon av 2-amino-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester-hydrokloridsalt (100 mg, 0,48 mmol) i acetonitril (2 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (113 µL, 0,72 mmol) og oppvarmet i 1 time ved 60°C. Blandingen ble deretter avkjølt til 25°C og en ytterligere porsjon av *N,N*-diisopropyletylamin(113 µL, 0,72 mmol) og acetonitril (1 ml) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 80°C og langsomt behandlet med en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 140 mg, 0,43 mmol) i acetonitril (1 ml). Temperaturen ble deretter hevet til 100°C og blandingen omrørt i 1 time. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum,* fortynnet med diklormetan og vasket med vann (10 ml), en mettet natriumbikarbonat-løsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (8 g kolonne, 2% etylacetat/heksaner til 35% etylacetat/heksaner) ga 2-[1-(2-klor-fenoksy)-2-etoksykarbonyl-vinylamino]-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester (66 mg) som en klar fargeløs olje.

En løsning av 2-[1-(2-klor-fenoksy)-2-etoksykarbonyl-vinylamino]-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester (66 mg, 0,16 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølge reaktor ved 140°C i 1 time, 160°C i 1,5 timer og 120°C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og deretter renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (8 g kolonne, 2%

etylacetat/heksaner til 35% etylacetat/heksaner) noe som ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester (34 mg, 20% over to trinn) som en lysegul olje.

I en kolbe ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre-metylester (34 mg, 0,093 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml). Til denne blandingen ved 25°C ble tilsatt en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (8 mg, 0,19 mmol) i vann (2 ml). Blandingen ble deretter omrørt i 1,5 timer ved 25°C og deretter behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning til pH =2 og ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre (32 mg, 98%) som et lysegult, fast stoff.

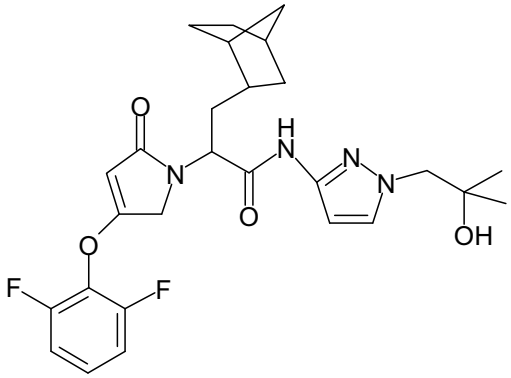
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre (32 mg, 0,091 mmol) i diklormetan (3 ml). Til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (20 µL, 0,10 mmol) og 1-hydoksybenzotriazol (13 mg, 0,096 mmol) og omrørt ved 25°C i 2 timer. Så ble 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 21 mg, 0,109 mmol) tilsatt og omrørt i 16 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med diklormetan (10 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), vann (10 ml) og en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 30% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (14 mg, 29%) som en fargeløs olje.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (14 mg, 0,026 mmol) i metanol (2 ml). Til denne blandingen ble deretter tilsatt *p*-toluensulfonsyre monohydrat (1 mg, 0,004 mmol) og omrørt ved 25°C i 16 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 100% etylacetat til 40% metanol/etylacetat), hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl] amid (10 mg, 77%) som et hvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{31}N_4O_5Cl$ $[M+H]^+$ 491,2056, observert 491,2052; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,91 (br. s., 9 H), 1,04 - 1,35 (m, 2 H), 1,79 (br. s., 1 H), 1,99 (br. s., 1 H), 3,38 - 3,84 (m, 2 H), 3,97

- 4,29 (m, 4 H), 4,41 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,86 (br. s., 1 H), 6,65 (br. s., 1 H), 7,26 (br. s., 4 H), 7,47 (br. s., 1 H), 9,56 (br. s., 1 H).

Eksempel 228

3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



I en kolbe under argon ble plassert diklormetan (25 ml) og til dette ble tilsatt en 2M løsning av oksalylklorid i diklormetan (4,0 ml, 8,0 mmol). Blandingen ble deretter avkjølt til -78°C og deretter langsomt behandlet med dimetylsulfoksid (846 µL, 11,92 mmol) og gassutvikling skjedde. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 20 min. Så ble en løsning av bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-metanol (505 mg, 4,0 mmol) i diklormetan (15 ml) tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved -78°C i ytterligere 15 min og deretter ble trietylamin (2,2 ml, 15,6 mmol) tilsatt og reaksjonen ble langsomt oppvarmet til 0°C. Blandingen ble deretter behandlet med en 1M vandig natrium bisulfat-løsning (50 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De organiske faser ble kombinert og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (12 g kolonne, 3% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) ga lett uren bicyklo[2.2.1]heptan-2-karbaldehyd (512 mg).

I en rundbunnet kolbe ble plassert N-(benzyloksykarbonyl)-α-fosfonoglycin metylester (2,05 g, 6,18 mmol) i diklormetan (5 ml) og avkjølt til 0°C i et isbad. Til denne blandingen ble deretter tilsatt langsomt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (801 µL, 5,36 mmol) og den ble omrørt ved 0°C i 20 min. Blandingen ble deretter behandlet med en løsning av bicyklo[2.2.1]heptan-2-karbaldehyd (512 mg, 4,12 mmol) i diklormetan (5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 25°C og omrørt natten over. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og deretter oppløst i etylacetat (50 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (2 x 25 ml). Den organiske fasen ble tørket over

natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash kromatografi (25 g kolonne, 15% etylacetat/heksaner til 34% etylacetat/heksaner) ga 2-benzyloksykarbonylamino-3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-akrylsyre-metylester (491 mg, 36%) som en klar fargeløs olje.

I en kolbe ble plassert 2-benzyloksykarbonylamino-3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-akrylsyre-metylester (491 mg, 1,49 mmol) og metanol (15 ml). Til denne blanding ble tilsatt 10% palladium på aktivert karbon (60 mg) og kolben ble utstyrt med en ballong fylt med hydrogen. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time og deretter filtrert gjennom celitt og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-amino-3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-propionsyre-metylester (206 mg, 70%) som et hvitt, fast stoff.

I en rundbunnet kolbe ble plassert 2-amino-3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-propionsyre-metylester (206 mg, 1,04 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (390 µL, 2,24 mmol) og 4-brom-3-(2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 36, 390 mg, 2,24 mmol) i acetonitril (10 ml). Denne blandingen ble deretter delt i 5 ml porsjoner og plassert i to forseglede mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 140°C i 1 time. Innholdet av de to reaksjonsrørene ble kombinert, konsentrert *i vakuum* og fortynnet med diklormetan (20 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), en mettet natriumbikarbonat-løsning (10 ml),tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (12 g kolonne, 15% etylacetat/heksaner til 30% etylacetat/heksaner) ga 3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (87 mg, 15%) som en gul olje.

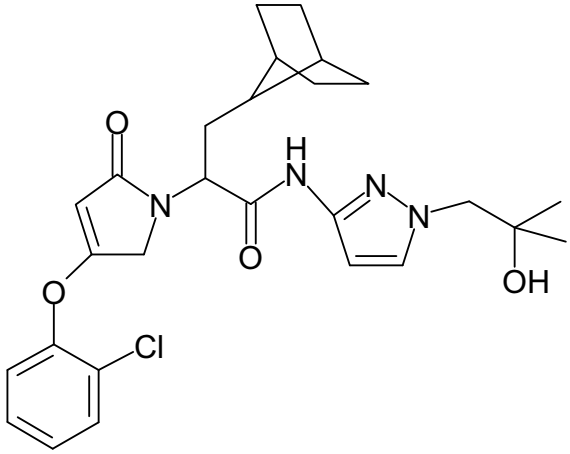
I en kolbe ble plassert 3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (87 mg, 0,22 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (3 ml). Til denne blandingen ved 25°C ble tilsatt en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (19 mg, 0,44 mmol) i vann (3 ml) og omrørt i 1 time ved 25°C. Blandingen ble deretter behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning til pH =2 og ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (73 mg, 87%) som et gult, fast stoff.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (73 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (5 ml). Til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (38 µL, 0,21 mmol) og 1-hydoksybenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol)

og omrørt ved 25°C i 2 timer. Så ble 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt som i US20080021032, Eksempel 80, 36 mg, 0,23 mmol) tilsatt og omrørt i 16 timer ved 25°C. Så ble blandingen fortynnet med diklormetan (10 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), vann (10 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (10 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (12 g kolonne, 40% etylacetat/heksaner til 80% etylacetat/heksaner) ga 3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (40 mg, 40%) som et lysoransje, fast stoff som en blanding av diastereomerene: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{32}N_4O_4F_2$ $[M+H]^+$ 515,2465, observert 515,2464; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,10 - 2,10 (m, 11 H), 2,15 (br. s., 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,28 (d, *J*=19,3 Hz, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 472-486 (2 x m, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,41 - 6,49 (m, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (2 x s, 1 H).

Eksempel 229

3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



Litiummetall (78 mg, 11,2 mmol) ble skrapet under en tetrahydrofuranløsning for å fjerne belegg og deretter satt til en løsning av 4,4'-tertbutyl bifenyl (2,67 g, 10,02 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) under argon. Blandingen ble avkjølt til 0°C og en blå-grønn farge oppstod over tid. Etter 3 timer var alt litiummetall oppløst og blandingen ble overført med kanyle til en -78°C blanding av 7-brom-bicyklo[2.2.1]heptan (1,0 g, 5,71 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml). Blandingen ble fargeløs og utviklet deretter en rød farge og ble omrørt ved -78°C i 30 min.

Blandingen ble deretter raskt hellet over fersk knust tørris. Den resulterende gule blanding ble oppvarmet til 25°C og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i dietyleter (30 ml) og ekstrahert med en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (2 x 15 ml). De samlede vandige ekstrakter ble surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med dietyleter (3 x 10 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-eddiksyre (554 mg, 63%)

I en kolbe ble plassert bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-eddiksyre (554 mg, 3,95 mmol), dietyleter (20 ml) og metanol (5 ml) og avkjølt til 0°C i et isbad. Blandingen ble deretter dråpevis behandlet med en 2M løsning av (trimetylsilyl)diazometan i dietyleter (3,95 ml, 7,9 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 25°C og omrørt i 1 time. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-eddiksyre-metylester (teoretisk utbytte 3,95 mmol) som ble anvendt videre rå. Bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-eddiksyre-metylester (3,95 mmol) i dietyleter (10 ml) ble satt dråpevis til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (224 mg, 5,9 mmol) i dietyleter (20 ml) avkjølt til 0°C. Blandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer ved 0°C og behandlet med en mettet natriumsulfat-løsning (15 ml), ekstrahert med dietyleter (3 x 20 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (12 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner), hvilket gir bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-metanol (180 mg, 36%).

I en kolbe under argon ble plassert diklormetan (10 ml) og en 2M løsning av oksalylklorid i diklormetan (1,43 ml, 2,85 mmol) avkjølt til -78°C. Til denne blandingen ble langsomt tilsatt dimetylsulfoksid (303 µL, 4,26 mmol) og gassutvikling skjedde. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 min. Etter denne tid, ble en løsning av bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-metanol (180 mg, 1,43 mmol) i diklormetan (5 ml) tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved -78°C i ytterligere 15 min og trietylamin (784 µL, 5,58 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble langsomt oppvarmet til 0°C og omrørt i 1 time. Så ble blandingen behandlet med en 1M vandig natrium bisulfat-løsning (15 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi system (4 g kolonne, 10% etylacetat/heksaner) ga bicyklo[2.2.1]heptan-7-karbaldehyd (170 mg, 96%).

I en rundbunnet kolbe ble plassert N-(benzyloksykarbonyl)-α-fosfonoglycin metylester (680 mg, 2,05 mmol) i diklormetan (5 ml) og avkjølt til 0°C i et isbad. Til denne blandingen ble langsomt tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (266 µL,

1,78 mmol) og omrørt ved 0°C i 20 min. Blandingen ble behandlet med en løsning av bicyklo[2.2.1]heptan-7-karbaldehyd (170 mg, 1,36 mmol) i diklormetan (5 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 25°C og omrørt natten over. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet tatt opp i etylacetat (50 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (2 x 25 ml). Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 5% etylacetat/heksaner til 20% etylacetat/heksaner) ga 2-benzyloksykarbonylamino-3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-akrylsyre-metylester (150 mg, 33%) som en klar fargeløs olje.

I en kolbe ble plassert 2-benzyloksykarbonylamino-3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-akrylsyre-metylester (130 mg, 0,40 mmol) og metanol (5 ml). Til blandingen ble tilsatt 10% palladium på aktivert karbon (15 mg) og kolben ble utstyrt med en ballong fylt med hydrogen. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time. Så ble blandingen filtrert gjennom celitt og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir rå 2-amino-3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-propionsyre-metylester (100 mg) som ble anvendt uten rensning.

En suspensjon av 2-amino-3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-propionsyre-metylester (78 mg, 0,40 mmol (teoretisk)) i acetonitril (3 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (103 µL, 0,59 mmol) og (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 125 mg, 0,40 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og deretter tatt opp i diklormetan og vasket med vann (10 ml), en mettet natriumbikarbonat-løsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 5% etylacetat/heksaner til 30% etylacetat/heksaner) ga 4-(2-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-1-metoksykarbonyl-etylamino)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (83 mg) som en lysegul olje.

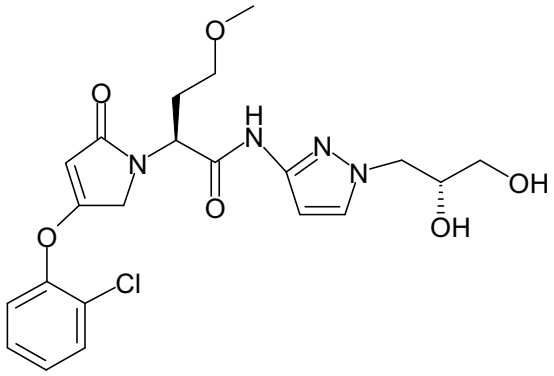
En løsning av 4-(2-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-1-metoksykarbonyl-etylamino)-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (83 mg, 0,19 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 150°C i 6 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 5% etylacetat/heksaner til 50% etylacetat/heksaner) noe som ga 3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (35 mg, 23%, over to trinn) som en gul olje.

I en kolbe ble plassert 3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre-metylester (35 mg, 0,089 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml). Til denne blandingen ved 25°C ble tilsatt en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (8 mg, 0,18 mmol) i vann (2 ml) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Blandingen ble behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning til pH =2 og ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (32 mg, 97%) som et hvitt, fast stoff.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionsyre (32 mg, 0,085 mmol) i diklormetan (5 ml). Til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (16 µL, 0,094 mmol) og 1-hydoksybenzotriazol (12 mg, 0,089 mmol) og omrørt ved 25°C i 2 timer. Så ble 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt som i US20080021032, Eksempel 80, 16 mg, 0,102 mmol) tilsatt og omrørt i 16 timer ved 25°C. Reaksjonen ble fortynnet med diklormetan (10 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), vann (10 ml), en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 80% etylacetat/heksaner) ga 3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (27 mg, 61%) som gult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{33}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 513,2263, observert 513,2263; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 (s, 6 H), 1,15 - 1,31 (m, 4 H), 1,43 - 1,59 (m, 3 H), 1,65 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 1,70 - 1,87 (m, 1 H), 1,90 - 2,09 (m, 3 H), 2,80 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,76 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 3 H), 7,48 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,74 (br. s., 1 H).

Eksempel 230

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid



I en kolbe ble plassert (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoksykarbonylamino)-4-metoksy-smørsyre (500 mg, 1,41 mmol), dietyleter (20 ml) og metanol (5 ml) og avkjølt til 0°C i et isbad. Til denne blandingen ble tilsatt en 2M løsning av (trimetylsilyl)diazometan i dietyleter (1,41 ml, 2,82 mmol) dråpevis. Blandingen ble omrørt og oppvarmet til 25°C. Blandingen ble deretter konsentrert, hvilket gir (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoksykarbonylamino)-4-metoksy-smørsyre-metylester (489 mg, 94%) som et hvitt, fast stoff.

En blanding av (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoksykarbonylamino)-4-metoksy-smørsyre-metylester (200 mg, 0,54 mmol) i acetonitril (5 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (94 µL, 0,54 mmol) og oppvarmet i 2 timer ved 50°C. Til denne blandingen ble tilsatt en ytterligere porsjon av N,N-diisopropyletylamin(100 µL) og oppvarmet til 70°C i 8 timer. Så ble blandingen behandlet med (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 172 mg, 0,54 mmol) og temperaturen hevet til 100°C og omrørt i 2 timer. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (8 g kolonne, 5% etylacetat/heksaner til 40% etylacetat/heksaner) ga 3-(2-klor-fenoksy)-4-((S)-3-metoksy-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (112 mg).

En løsning av 3-(2-klor-fenoksy)-4-((S)-3-metoksy-1-metoksykarbonyl-propylamino)-but-2-ensyre-etylester (112 mg, 0,29 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i en forseglet mikrobølgereaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 130°C i 2 timer, 150°C i 2 timer og 160°C i 3 timer. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (8 g kolonne, 20% etylacetat/heksaner til 70% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metoksy-smørsyre-metylester (71 mg, 39% over to trinn) som en klar fargeløs olje.

I en kolbe ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metoksy-smørsyre-metylester (71 mg, 0,21 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml). Til

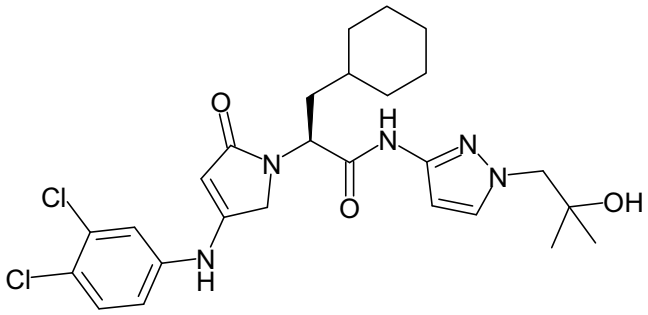
denne blandingen ved 25°C ble tilsatt en løsning av litiumhydroksid-monohydrat (18 mg, 0,42 mmol) i vann (3 ml) og omrørt i 1,5 timer ved 25°C. Blandingen ble deretter behandlet med en 1N vandig saltsyreløsning til pH =2 og ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metoksy-smørsyre (32 mg, 98%) som et lysegult, fast stoff.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metoksy-smørsyre (62 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (5 ml). Til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid (37 µL, 0,21 mmol) og 1-hydoksybenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) og omrørt ved 25°C i 2 timer. Så ble 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 45 mg, 0,23 mmol) tilsatt og omrørt i 16 timer ved 25°C. Så ble reaksjonen fortynnet med diklormetan (10 ml) og vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (10 ml), vann (10 ml) og en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Rensning ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 50% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat/heksaner) ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid (26 mg, 27%) som en fargeløs olje.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid (26 mg, 0,051 mmol) oppløst i metanol (3 ml). Denne blandingen ble behandlet med *p*-toluensulfonsyre monohydrat (1,5 mg, 0,008 mmol) og omrørt ved 25°C i 16 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og renset ved AnaLogix IntelliFlash flash kromatografi (4 g kolonne, 100% etylacetat til 5% metanol/etylacetat), hvilket gir (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid (22 mg, 92%) som et lysegult skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{25}N_4O_6Cl$ $[M+H]^+$ 465,1536, observert 465,1536; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,06 (br. s., 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,79 - 4,88 (m, 1 H), 4,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 - 7,55 (m, 3 H), 7,64 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 10,64 (s, 1 H).

Eksempel 231

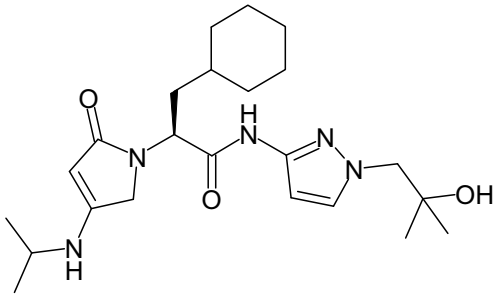
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3,4-diklor-fenylamino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 24, 289 mg, 0,70 mmol) og 3,4-dichloloanilin (119 mg, 0,73 mmol) i benzen (12,5 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i nærvær av en katalytisk mengde av *p*-toluensulfonsyre (16 mg, 0,09 mmol) i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og fortynnet med petroleter som resulterte i utfelling av produktet. Det faste produktet ble filtrert og vasket med diklormetan, hvilket gir (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3,4-diklor-fenylamino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (105 mg, 28%) som et hvitt pulver: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{33}Cl_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ 534,2036, observert 534,2033; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 1,01 (m, 2 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,08 - 1,29 (m, 4 H), 1,52 - 1,86 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (d, *J*=17,3 Hz, 1 H), 4,52 (d, *J*=17,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, *J*=9,7, 5,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J*=8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 9,46 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

Eksempel 232

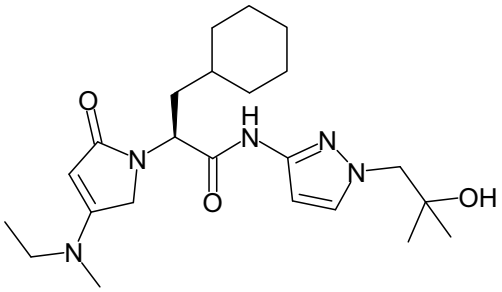
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt i Eksempel 24, 100 mg, 0,26 mmol) i benzen (5 ml) ble tilsatt isopropylamin (15 mg, 0,26 mmol) og iseddik (1 ml). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g, 97:3 etylacetat/metanol) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (30,0 mg, 27%) som et oransje, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{37}N_5O_3$ $[M]^+$ 431, observert 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 - 1,02 (m, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 - 1,25 (m, 10 H), 1,49 - 1,83 (m, 6 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,74 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,71 - 4,82 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,75 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H)**.**

Eksempel 233

(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(etyl-metyl-amino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid

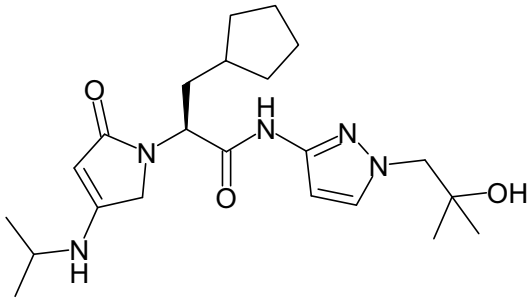


Til en omrørt løsning av (S)-3-cykloheksyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt i Eksempel 24, 100 mg, 0,26 mmol) i benzen (5 ml) ble tilsatt N-etylmetylamin (75 mg, 1,28 mmol) og iseddik (1 ml). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 97:3 etylacetat/metanol) hvilket gir, (S)-3-cykloheksyl-2-[4-(etyl-metyl-amino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (44 mg, 40%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{37}N_5O_3$ $[M]^+$ 431, observert 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 0,99 (m, 2 H), 0,99 - 1,24 (m, 14 H), 1,50 - 1,84 (m, 6 H), 2,80 (s, 3 H), 3,18 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,96 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80

(dd, *J*=10,4, 5,0 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,57 (s, 1 H).

Eksempel 234

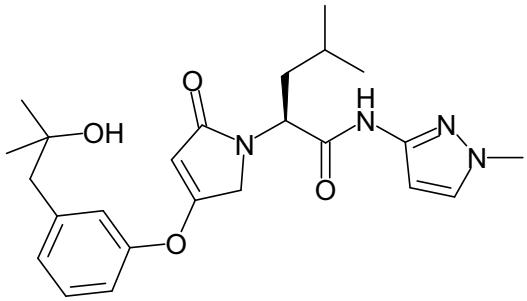
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid



Til en omrørt løsning av (S)-3-cyklopentyl-2-(2,4-diokso-pyrrolidin-1-yl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (fremstilt som i Eksempel 15, 100 mg, 0,27 mmol) i benzen (5 ml) ble tilsatt isopropylamin (16 mg, 0,27 mmol) og iseddik (1 ml). Blandingen ble omrørt ved 100°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det oppnådde råproduktet ble renset ved ISCO flash kromatografi (Teledyne Isco RediSep Flash Kolonne 40 g; 95:5 etylacetat/metanol) hvilket gir, (S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid (40 mg, 37%) som et gult, fast stoff: LR-ES-MS m/z beregnet for $C_{22}H_{35}N_5O_3$ $[M]^+$ 417, observert 418 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,10 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H), 1,15 - 1,34 (m, 2 H), 1,39 - 1,82 (m, 9 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,77 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,66 - 4,74 (m, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

Eksempel 235

(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid



Til en løsning av metylmagnesiumbromid (3 M, 12 ml, 36,06 mmol) avkjølt til 0°C ble tilsatt tetrahydrofuran (10 ml) og (3-hydroksy-fenyl)-eddiksyre-metylester (1 g, 6,01 mmol) som en løsning i tetrahydrofuran (5 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur omrørt i 30 min og deretter hellet forsiktig over i en bifasisk blanding av etylacetat og vann. Vannlaget ble gjort sur (pH=1) med 1N vandig saltsyre og ekstrahert to ganger med etylacetat. De samlede organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* som ga 3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenol (1 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

En blanding av 3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenol (1,00 g, 6,01 mmol), etyl-2-butynoat (4,00 g, 36,06 mol) og kaliumkarbonat (0,830 g, 6,01 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) i et forseglet rør ble oppvarmet til 80°C i 3,75 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt og filtrert. De faste stoffene ble vasket med en liten mengde av tetrahydrofuran og det samlede filtrat ble oppsamlet og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 30% etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-3-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (1,41 g, 84%) som en fargeløs olje.

Til en omrørt blanding av (E)-3-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (1,35 g, 4,87 mmol) i diklormetan (85 ml), ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,94 g, 5,57 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,126 g, 0,51 mmol) under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 2 timer deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0-30% etylacetat/heksaner). Mellomproduktet oppnådd fra rensning over ble oppløst i acetonitril (50 ml) og behandlet med (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,51 g, 5,32 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,8 ml, 9,85 mmol). Den resulterende blandingen ble forseglet i

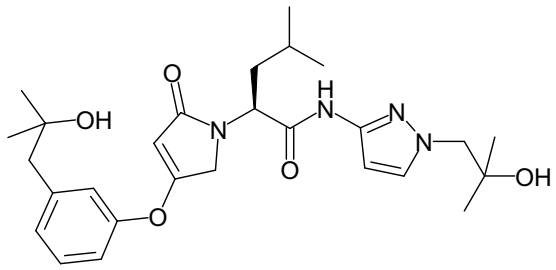
en rør og oppvarmet ved 90°C i 3,5 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble oppsamlet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det oppnådde residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml) og overført til en Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 160°C, i 4 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 30-100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (0,49 g, 27%) som en fargeløs olje.

Til en løsning av (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (0,480 g, 1,28 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (2 ml) ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (0,058 g 1,35 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann og vasket med dietyleter. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyreløsning (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble utfelt fra diklormetan med et overskudd av heksaner, hvilket gir (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (0,410 g, 89%), som et gråhvitt, fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (0,100 g, 0,28 mmol) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (0,040 g, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,110 g, 0,85 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,180 g, 0,41 mmol) ved 0°C. Blandingen ble langsomt varmet opp til romtemperatur og deretter omrørt i 2 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble deretter oppsamlet og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 30% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,075 g, 62%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 441,2497, observert 441,2497 ; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,01 (m, 6 H), 1,24 (s, 6 H), 1,40 - 1,69 (m, 2 H), 1,68 - 1,97 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 3,82 (br. s., 3 H), 4,07 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=17,5 Hz, 1 H), 4,79 - 4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,60 (br. s., 1 H), 7,07 (br. s., 2 H), 7,14 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 8,55 (br. s., 1 H).

Eksempel 236

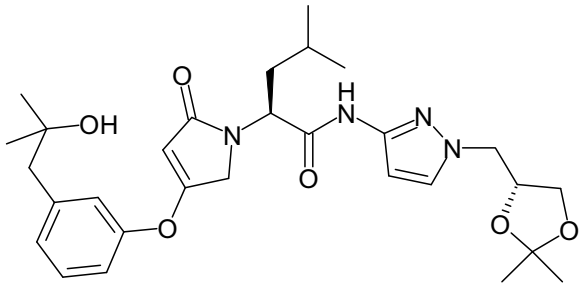
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 235, 0,159 g, 0,44 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,102 g, 0,66 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,312 g, 2,41 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,778 g, 1,76 mmol) ved 0°C. Blandingen ble langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt i 48 timer. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum*, residuet tatt opp i etylacetat og vasket med vandig mettet ammoniumklorid og saltvann og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO kolonnekromatografi (Silicycle 40 g, 10% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,060 g, 30%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 499,2915, observert 499,2915 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 0,97 (m, 6 H), 1,06 (br. s., 12 H), 1,36 - 1,63 (m, 2 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,18 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,84 - 4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 - 7,42 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Eksempel 237

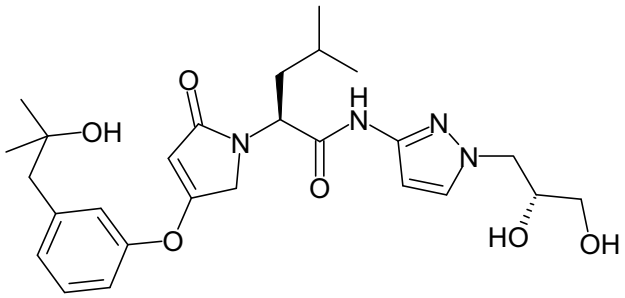
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en løsning av (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 235, 0,159 g, 0,44 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,129 g, 0,65 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,312 g, 2,41 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,778 g, 1,76 mmol) ved 0°C. Blandingen ble langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt i 48 timer. Løsningsmidlene ble deretter konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i etylacetat og blandingen dannet ble vasket med vandig mettet ammoniumklorid og saltvann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble initielt renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 10% til 100% etylacetat/heksaner). Deretter fulgt av omvendt fase HPLC (C_{18}, 20X150 mm kolonne og 45-100% vann/acetonitril gradient ved en strømningshastighet på 30 ml/min), hvilket gir (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,181 g, 76%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{29}H_{40}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 541,3021, observert 541,3017 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,63 - 1,80 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,3 Hz, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,17 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,03 - 7,17 (m, 3 H), 7,24 - 7,41 (m, 1 H), 7,59 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 238

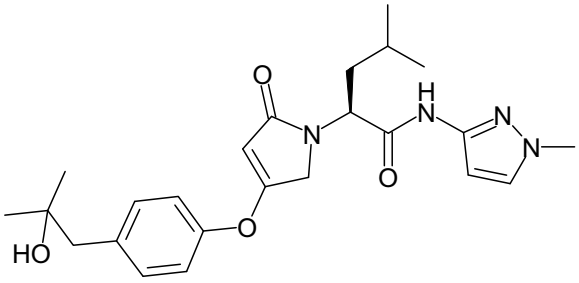
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 237, 0,175 g, 0,32 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med saltsyre (1 M, 1 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og deretter nøytralisert med mettet natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De samlede etylacetat-ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* som ga (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,097 g, 61%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{26}H_{36}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 501,2708, observert 501,2705 ;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,36 - 1,65 (m, 2 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,78 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=11,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 3 H), 7,28 - 7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 239

(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid



Til en løsning av metylmagnesiumbromid (3 M, 14 ml, 39,94 mmol) avkjølt til 0°C ble tilsatt tetrahydrofuran (10 ml) og en løsning av 1-(4-hydroksy-fenyl)-propan-

2-on (1 g, 6,66 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml). Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og deretter omrørt i 2 timer. Så ble reaksjonen fordelt mellom etylacetat og vann. Vannlaget ble gjort sur med 1N vandig saltsyre (pH=1). Den organiske fasen ble separert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i et lite volum tetrahydrofuran og blandingen ble behandlet med et overskudd av heksaner . Dette resulterte i utfellingen av produktet 4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenol (0,85 g, 77%) som et hvitt, fast stoff.

Til en omrørt blanding av 4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenol (0,850 g, 5,11 mmol) og etyl-2-butynoat (3,45 g, 30,66 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (0,710 g, 5,11 mmol). Blandingen ble oppvarmet i et forseglet rør ved 80°C i 5,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur. De faste stoffene ble isolert ved filtrering og vasket med en liten mengde av tetrahydrofuran. Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved flash kromatografi (silikagel, 0% til 30% etylacetat/heksaner) som ga (E)-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (1,16 g, 81%) som en viskøs fargeløs olje.

En løsning av (E)-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (0,500 g,1,80 mmol) i diklormetan (40 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,350 g, 1,97 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,045 g, 0,18 mmol) under nitrogen. Blandingen ble deretter tilbakeløpskokt i 5 timer, avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 30% etylacetat/heksaner), hvilket gir mellomproduktet (E)-4-brom-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester. En løsning av (E)-4-brom-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester i acetonitril (20 ml) ble umiddelbart behandlet med (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,21 g, 2,17 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,510 g, 3,95 mmol). Den resulterende blandingen ble forseglet i en rør og oppvarmet ved 90°C natten over og deretter avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble oppsamlet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (omtrent 5 ml) og oppvarmet ved 160°C, i 6 timer i et forseglet rør. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 30% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (0,180 g, 27%) som et voksaktig gråhvitt fast stoff.

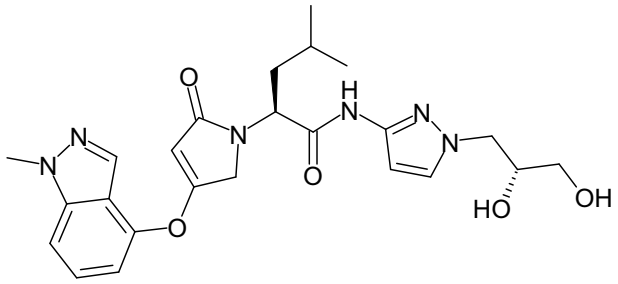
En løsning av (S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (0,150 g, 0,40 mmol) i

tetrahydrofuran (5 ml) og vann (1 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,017 g 0,40 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,75 timer og deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Vannfasen ble gjort surt med 1N vandig saltsyre (pH =1) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (0,120 g, 83%) som et hvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (0,100 g, 0,28 mmol) i diklormetan (10 ml) ble behandlet med 1-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (0,040 g, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,110 g, 0,85 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,180 g, 0,41 mmol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2,5 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble oppsamlet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 30% til 100% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid (0,09 g, 74%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{32}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 441,2497, observert 441,2497 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,17 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,54 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,7, 4,9 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

Eksempel 240

(S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 1-metyl-1H-indazol-4-ol (0,130 g, 0,88 mmol), etyl-2-butynoat (0,59 g, 5,26 mmol), en katalytisk mengde av 4-dimetylaminopyridin og kaliumkarbonat (0,120 g, 0,88 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) i et forseglet rør ble oppvarmet ved 80°C i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert. De faste stoffene ble vasket med en liten mengde tetrahydrofuran og det samlede filtrat konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 0% til 40% etylacetat/heksaner) som ga (E)-3-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,170 g, 74%) som en viskøs ti olje.

En blanding av (E)-3-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,110 g,0,42 mmol) i diklormetan (30 ml) under en nitrogen-atmosfære ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,082 g, 0,46 mmol) og en katalytisk mengde av 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril). Den resulterende blandingen ble tilbakeløpskokt i 14 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,073 g, 51%) som olje.

En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,043 g, 0,24 mmol), (E)-4-brom-3-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,073 g, 0,22 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,070 g, 0,54 mmol) i acetonitril (6 ml) i et forseglet rør ble oppvarmet ved 90°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 100% dietyleter/heksaner), hvilket gir (S)-2-[(E)-3-etoksykarbonyl-2-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-allylamino]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,055 g, 66%).

En løsning av (S)-2-[(E)-3-etoksykarbonyl-2-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-allylamino]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,055 g, 0,14 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) i et Emry Optimizer mikrobølge forseglet reaksjonskar ble oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 160°C, i 5,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 0% til 60% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,033 g, 67%).

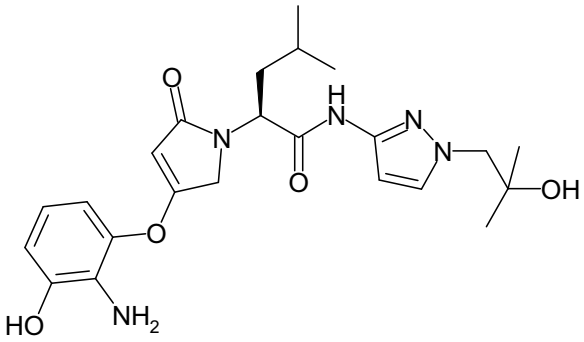
En løsning av (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (30 mg, 0,08 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) og vann (1 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (3,6 mg 0,08 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 timer og deretter fordelt

mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH=1) og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre som et gråhvitt, fast stoff. En blanding av (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre i diklormetan (5 ml) ble behandlet med 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 0,025 g, 0,13 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,033 g, 0,26 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,056 g, 0,13 mmol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3,5 timer. Blandingen ble fordelt mellom diklormetan og vann. Den organiske fasen ble oppsamlet og konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 20% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,025 g, 57%) som et gråhvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,025 g, 0,05 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med 1M vandig saltsyre (1 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble gjort basisk med 1N vandig natriumhydroksid og ekstrahert med etylacetat to ganger. De kombinerte organiske faser ble konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 40% tetrahydrofuran/etylacetat) som ga (S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,013 g, 56%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}N_6O_5$ $[M+H]^+$ 483,2351, observert 483,235; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,59 (br. s., 1 H), 1,69 - 1,97 (m, 2 H), 2,72 (br. s., 2 H), 3,56 (dd, *J*=11,8, 4,8 Hz, 1 H), 3,68 (dd, *J*=11,8, 3,3 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 5 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,88 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,66 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 4 H), 7,96 (s, 1 H), 9,39 (br. s., 1 H).

Eksempel 241

(S)-2-[4-(2-amino-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Til en blanding av 2-amino-benzen-1,3-diol hydroklorid (4,20 g, 33,6 mmol) og trietylortoformiat (25 ml) ble tilsatt konsentrert svovelsyre (3 dråper). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 3 timer, deretter avkjølt og fikk stå ved romtemperatur natten over. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* og residuet ble fortynnet med etylacetat (200 ml) og etylacetat-løsningen ble vasket med vann (200 ml) og saltvann (100 ml). De kombinerte vandige faser ble ekstrahert med etylacetat (200 ml) og den organiske fasen ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat filtrert og konsentrert *i vakuum*. Etter omkrystallisering fra etylacetat ble benzooksazol-4-ol (1,27 g, 28%) oppnådd som et gult, krystallinsk fast stoff.

En omrørt blanding av benzooksazol-4-ol (0,388 g, 2,87 mmol), etyl-2-butynoat (1,93 g, 17,2 mmol) en katalytisk mengde av 4-dimetylaminopyridin og kaliumkarbonat (0,595 g, 4,30 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet oppsamlet og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble renset ved ISCO kolonnekromatografi (Silicycle 40 g, 2% til 15% etylacetat/heksaner) noe som ga (E)-3-(benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (710 mg, 100%) som et lysegult, fast stoff.

Til en løsning av (E)-3-(benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (1,7 g, 1,27 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,249 g, 1,40 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,032 g, 0,13 mmol) under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble tilbakeløpskokt natten over deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO Combiflash flash kromatografi (100 g Silicycle kolonne, 0 til 60% (9:9:2 diklormetan:heksan:etylacetat)/heksaner) hvilket gir, (E)-3-(benzooksazol-4-yloksy)-4-brom-but-2-ensyre-etylester (0,300 g, 17%) som et hvitt, fast stoff.

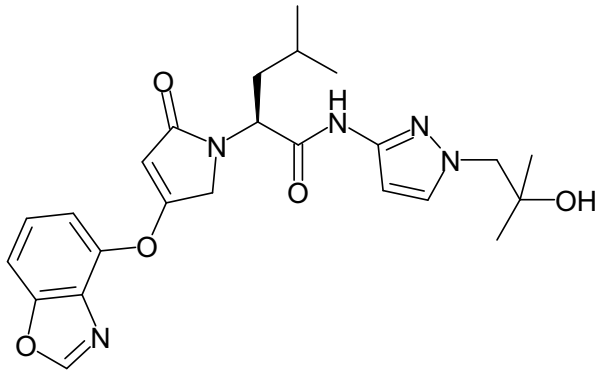
En løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,209 g, 1,15 mmol), (E)-3-(benzooksazol-4-yloksy)-4-brom-but-2-ensyre-etylester (0,341 g, 1,05 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,288 g, 2,21 mmol) i acetonitril (10 ml) ble plassert i et

forseglet rør og oppvarmet ved 100°C i 5 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og etylacetat ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble filtrert og filtratet ble vasket sukksesivt med vandig mettet ammoniumklorid, vann og saltvann, deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble deretter oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). Den resulterende løsningen ble mikrobølgebehandlet i et Emry Optimizer mikrobølge forseglet reaksjonskar ved 160°C, i 3 timer, deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO flash kolonnekromatografi (Silicycle 40 g, 5% til 80% etylacetat/heksaner) hvilket gir (S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,140 g, 39%) som et mørk gult fast stoff.

Til en løsning av (S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (0,140 g, 0,41 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (10 ml) ble tilsatt litiumhydroksid-monohydrat (0,033 g 0,77 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,25 timer og deretter fordelt mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH <2) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble behandlet med acetonitril, diklormetan/heksaner noe som dannet et gult presipitat. Fellingen ble isolert ved filtrering og oppløst i *N,N*-dimetylformamid (2 ml). Denne blandingen ble behandlet med 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,021 g, 0,14 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,035 g, 0,27 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,060 g, 0,14 mmol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 18 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet ble oppløst i etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med vandig mettet ammoniumklorid og saltvann og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved omvendt fase HPLC (C_{18}, 20X150 mm kolonne, 40% til 100% acetonitril/vann gradient) som ga (S)-2-[4-(2-amino-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,007 g, 16%) som et gult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 458,2398, observert 458,2397; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,0 Hz, 3 H), 1,03 (br. s., 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,38 - 1,60 (m, 2 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,18 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,47 - 4,60 (m, 3 H), 4,62 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,38 - 6,45 (m, 2 H), 6,54 (dd, *J*=8,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,59 (dd, *J*=7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Eksempel 242

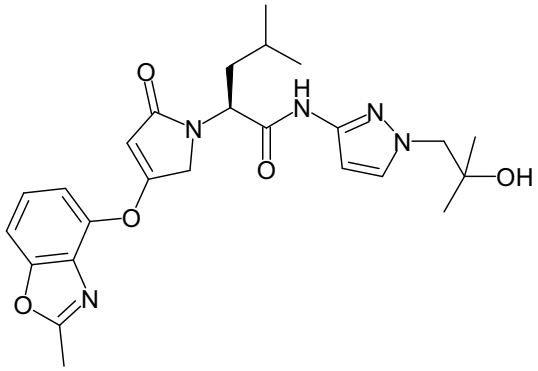
(S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre-metylester (fremstilt som i Eksempel 241, 0,137 g, 0,40 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (10 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,033 g 0,77 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 1,25 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet behandlet med acetonitril og konsentrert *i vakuum* (gjentatt ytterligere 2 ganger). Residuet ble behandlet med *N,N*-dimetylformamid og til denne blandingen ble tilsatt 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,156 g, 1,00 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,180 g, 1,39 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (0,616 g, 1,39 mmol) ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 18 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i etylacetat, vasket med vandig mettet ammoniumklorid, saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved omvendt fase HPLC (C_{18}, 20X150 mm kolonne, 30% til 100% acetonitril/vann), hvilket gir (S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (0,055 g, 31%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{29}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 468,2242, observert 468,224; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 243

(S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En blanding av 2-amino-benzen-1,3-diol hydroklorid (2,00 g, 12,4 mmol) og trimetyl ortoacetat (15 ml) ble behandlet med konsentrert svovelsyre (5 dråper) og den resulterende blandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer, avkjølt og fikk stå ved romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet behandlet med etylacetat (200 ml), vasket med vann (200 ml) og saltvann (100 ml). De kombinerte vandige faser ble ekstrahert med etylacetat (200 ml) og de kombinerte organiske faser vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* noe som ga benzooksazol-4-ol (0,94 g, 51%) som et gult, fast stoff.

En blanding av 2-metyl-benzooksazol-4-ol (0,940 g, 6,30 mmol), etyl-2-butynoat (4,24 g, 37,81 mmol) og kaliumkarbonat (0,956 g, 6,92 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 100°C i 5,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO Combiflash kromatografi (Analogix SF-25, 2% til 15% etylacetat/heksaner) noe som ga (E)-3-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,920 g, 56%) som et lysegult, fast stoff.

En blanding av (E)-3-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (900 mg, 3,44 mmol) i diklormetan (40 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,674 g, 3,79 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,085 g, 0,34 mmol) og oppvarmet til refluks i 3 timer under en nitrogen-atmosfære. Til denne blandingen ble tilsatt *N*-bromsuccinimid (0,142 g, 0,80 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,061 g, 0,25 mmol) og blandingen ble omrørt ved tilbakeløp natten over. Blandingen

ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum.* Residuet ble renset ved ISCO Combiflash flash kromatografi (40 g Silicycle kolonne, 0 til 50% diklormetan i heksaner og deretter 0 til 10% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,974 g, 83%) som en klar gul viskøs olje.

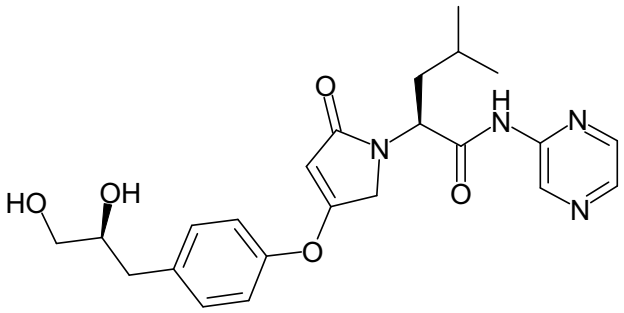
En blanding av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,570 g, 3,14 mmol), (E)-4-brom-3-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-but-2-ensyre-etylester (0,970 g, 2,85 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,809 g, 6,21 mmol) i acetonitril (20 ml) i et forseglet rør ble oppvarmet ved 100°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og etylacetat ble tilsatt. Blandingen ble deretter filtrert. Filtratet ble vasket sukksesivt med vandig mettet ammoniumklorid, vann og saltvann og deretter tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml) og mikrobølgebehandlet i et Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar ved 160°C, i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO Combiflash kromatografi (40 g Silicycle, 5% til 50% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,570 g, 56%) som en brun olje.

En løsning av (S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre-metylester (0,570 g, 1,59 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) og vann (10 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,134 g 3,12 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet behandlet med acetonitril og konsentrert *i vakuum* (gjentatt 2 ytterligere ganger). Det resulterende faste stoffet ble behandlet med *N,N*-dimetylformamid (10 ml) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 0,371 g, 2,39 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,820 g, 6,34 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (2,811 g, 6,35 mmol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 18 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, residuet oppløst i etylacetat og den resulterende løsningen ble vasket med vandig mettet ammoniumklorid-løsning, saltvann og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kolonnekromatografi (Silicycle 40 g, 5% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (400 mg, 52%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{25}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$

482,2398, observert 482,2398; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,0 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,0 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,85 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=11,0, 3,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Eksempel 244

(S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid



En løsning av (S)-2-hydroksy-3-(4-hydroksy-fenyl)-propionsyre (3,00 g, 16,47 mmol) i etanol (50 ml) ble behandlet med benzylklorid (4,20 g, 33,18 mmol) og kaliumkarbonat (4,60 g, 33,28 mmol) og den resulterende blandingen oppvarmet ved tilbakeløp natten over. Blandingen ble avkjølt og behandlet med vann (50 ml) og den resulterende blandingen omrørt i 1 time. Så ble etylacetat tilsatt og blandingen surgjort med 1N vandig saltsyre. Fasene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 X). De organiske fasene ble kombinert og konsentrert *i vakuum* til et omtrentlig volum of 10 ml. Den resulterende blandingen ble filtrert og det isolerte fast stoff vasket med dietyleter og tørket, hvilket gir (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-hydroksy-propionsyre (3,00 g, 67%) som et hvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-3-(4-benzyloksy-fenyl)-2-hydroksy-propionsyre (3,1 g, 11,38 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble behandlet med en løsning av borantetrahydrofurankompleks i tetrahydrofuran (1,0 M, 22,7 ml, 22,76 mmol) ved 0°C. Blandingen ble langsomt varmet opp til romtemperatur og omrørt ved denne temperaturen i 2 timer. Den resulterende blandingen ble forsiktig behandlet med 1N vandig natriumhydroksid og behandlet med etylacetat. Fasene ble separert og den vandige fasen ekstrahert to ganger til med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble

umiddelbart behandlet med overskudd av acetondimetylketal og en katalytisk mengde av *p*-toluensulfonsyre. Blandingen ble behandlet med etylacetat og vann. Den vandige fasen gjort basisk med faststoff kaliumkarbonat (pH=9) og ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble kombinert og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* noe som ga (S)-4-(4-benzyloksy-benzyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan (3,1 g, 91%) som et hvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-4-(4-benzyloksy-benzyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan (1,00 g, 3,35 mmol) i etylacetat (50 ml) ble behandlet med 10% palladium på karbon (0,360 g, 0,34 mmol) og den resulterende blandingen hydrogenert under 1 atm hydrogentrykk. Den resulterende blandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt® og Celittputen vasket ut med etylacetat. Filtratet ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenol (696 mg, 100%).

En blanding av 4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenol (0,696 g, 3,34 mol), kaliumkarbonat (0,463 g, 0,003 mol), etyl-2-butynoat (2,25 g, 0,020 mol) og en katalytisk mengde av 4-dimetylaminopyridin i tetrahydrofuran (15 ml) ble plassert i et forseglet rør og oppvarmet ved 80°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og de isolerte faste stoffer vasket med tetrahydrofuran. Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 30% etylacetat/heksaner) noe som ga (E)-3-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (0,440 g, 41%) som en fargeløs olje.

En blanding av (E)-3-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (0,430 g, 1,34 mmol) i diklormetan (50 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,280 g, 1,57 mmol), 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,034 g, 0,14 mmol) og den resulterende blandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 20% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (E)-4-brom-3-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (405 mg, 76%) som en fargeløs olje.

En løsning av (L)-leucin metylester-hydroklorid (0,200 g, 1,10 mmol), (E)-4-brom-3-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (0,400 g, 1,00 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,285 g, 2,19 mmol) i acetonitril (15 ml) ble forseglet i et rør og oppvarmet ved 90°C i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og etylacetatfasen tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (4 ml) plassert i et Emry

Optimizer mikrobølgereaksjonskar og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 2 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 0% til 70% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (198 mg, 47%) som en viskøs olje.

En løsning av (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre-metylester (0,198 g, 0,47 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) og vann (1 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (0,022 g 0,51 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann og fasene separert. Den vandige fasen ble surgjort med 1N vandig saltsyre (pH=1) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser fra ekstraksjonen av de sure vandige faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble behandlet med diklormetan/heksaner og fellingen isolert ved filtrering, hvilket gir (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (148 mg, 77%), som et hvitt, fast stoff.

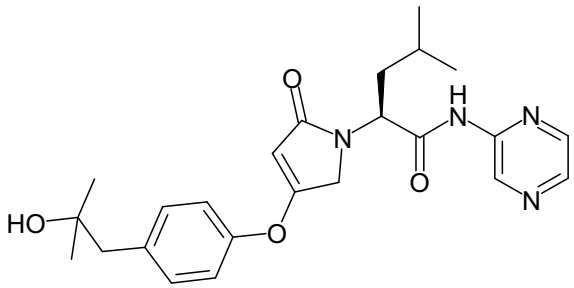
En løsning av (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (85 mg, 0,21 mmol) og pyridin (0,017 g, 0,21 mmol) i diklormetan (5 ml) ved -10°C ble behandlet med cyanuronfluorid (43 mg, 0,32 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved -10°C i 3,5 timer. Blandingen ble fordelt mellom isvann og diklormetan. Fasene ble separert og den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (2 ml) behandlet med pyrazin-2-ylamin (200 mg, 2,1 mmol) og den resulterende blandingen plassert i et Emry Optimizer mikrobølgereaksjonskar og mikrobølgebehandlet ved 120°C, i 10 min. Blandingen ble avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen oppsamlet, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 100% etylacetat/heksaner) hvilket gir, (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (25 mg, 25%) som et gråhvitt, fast stoff.

En løsning av (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (0,025, 0,05 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med 1M saltsyre (1 ml) og omrørt ved romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble fordelt mellom etylacetat

og vann. Fasene ble separert og den vandige fasen gjort basisk (pH=8) ved tilsetning av en 1N vandig natriumhydroksid og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 0% til 20% tetrahydrofuran/etylacetat), hvilket gir (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (15 mg, 65%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{23}H_{28}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 441,2133, observert 441,2132; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,10 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,43 - 1,82 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,62 (dd, *J*=13,0, 11,2 Hz, 1 H), 2,85 (d, *J*=13,9 Hz, 1 H), 3,35 (br. s., 2 H), 3,61 - 3,84 (m, 2 H), 3,94 - 4,16 (m, 2 H), 4,31 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,78 - 4,87 (m, 1 H), 4,87 (br. s., 1 H), 7,01 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,24 - 7,27 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 10,27 (br. s., 1 H).

Eksempel 245

(S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid



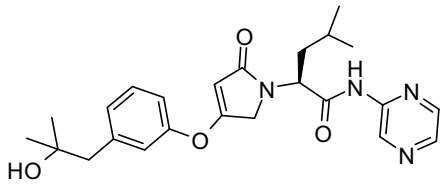
En løsning av (S)-2-*t*-butoksykarbonylamino-4-metyl-pentansyre monohydrat (1,00 g, 4,01 mmol) i diklormetan (50 ml) og pyridin (0,320 g, 4,01 mmol) ved -10°C ble behandlet med cyanuronfluorid (0,812 g, 6,02 mmol) og omrørt ved -10°C i 3 timer. Den resulterende blandingen ble fordelt mellom isvann og diklormetan og fasene separert. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml), behandlet med pyrazin-2-ylamin (1,90 g, 20,1 mmol), forseglet i et rør og oppvarmet ved 120°C i 10 min. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og etylacetatfasen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel 0% til 40% etylacetat/heksaner) hvilket gir, [(S)-3-metyl-1-(pyrazin-2-ylkarbamoyl)-butyl]-karbaminsyre *t*-butylester (0,71 g, 53%) som et hvitt, fast stoff.

[(S)-3-metyl-1-(pyrazin-2-ylkarbamoyl)-butyl]-karbaminsyre *t*-butylester (0,645 g, 2,09 mmol) ble behandlet med en 30% trifluoreddiksyre/diklormetan (10 ml) løsning ved 0°C og den resulterende blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 1,5 timer. Så ble blandingen fordelt mellom etylacetat og vann og fasene separert. Den vandige fasen ble gjort basisk (pH=10) ved tilsetning av fast natriumhydroksid. Den basiske vandig fase ble ekstrahert med etylacetat (3 X) og etylacetatfasene kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir (S)-2-amino-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (0,341 g, 78%).

En løsning av (E)-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 239, 0,500 g, 1,80 mmol) i diklormetan (50 ml) ble behandlet med *N*-bromsuccinimid (0,350 g, 1,97 mmol) og 2,2'-azobis(2,4'-dimetylvaleronitril) (0,045 g, 0,18 mmol) og oppvarmet til tilbakeløp i 5,5 timer under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 30% etylacetat/heksaner), hvilket gir (E)-4-brom-3-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester som umiddelbart ble oppløst i acetonitril (30 ml) og behandlet med (S)-2-amino-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (0,341 g, 1,64 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,230 g, 17,9 mmol). Den resulterende blandingen ble forseglet i et rør og oppvarmet ved 90°C i 14 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom vann og etylacetat. Fasene ble separert og etylacetatfasen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved påfølgende flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 50% etylacetat/heksaner ; silikagel, 0% til 30% etylacetat/diklormetan) og materialet oppnådd oppløst i tetrahydrofuran. Blandingen ble forseglet i et rør og oppvarmet ved 160°C i 19 timer. Så ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 0% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (67 mg, 9%) som et hvitt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 439,234, observert 439,2341; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,03 (m, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 2,06 (m, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 4,12 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,93 (dd, *J*=8,8, 6,6 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,09 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,34 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

Eksempel 246

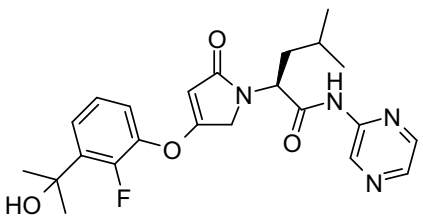
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid



En blanding av (S)-2-amino-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (fremstilt som i Eksempel 245, 0,400 g, 1,92 mmol), (E)-4-brom-3-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 235, 0,462 g, 1,29 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,734 g, 5,69 mmol) i acetonitril (16,6 ml) ble forseglet i et rør og oppvarmet ved 100°C i 12 timer. Blandingen ble avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml) og fasene separert. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml), forseglet i et Emry Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 4 timer. Blandingen ble avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi (silikagel, 5% til 35% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (127 mg, 22%) som et gyldenbrunt, fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{30}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 439,234, observert 439,2341; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,04 (s, 6 H), 1,39 - 1,70 (m, 2 H), 1,72 - 1,87 (m, 1 H), 2,66 (s, 2 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,02 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,94 - 7,19 (m, 3 H), 7,34 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

Eksempel 247

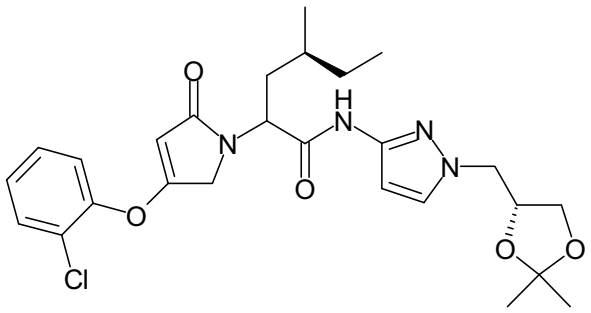
(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid



En løsning av (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (fremstilt som i Eksempel 143, 400 mg, 1,10 mmol), 2-aminopyrazin (208 mg, 2,18 mmol) og karbonyldiimidazol (186 mg, 1,15 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Så ble blandingen overført til et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 120°C i 5 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og 0,1N vandig saltsyre. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med vann, vandig natriumbikarbonat-løsning og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 40 g, 70% til 100% etylacetat/heksaner), hvilket gir (S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid (256 mg, 53%) som et gråhvitt dunaktig pulver: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{27}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 443,2089, observert 443,2088. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t, *J*=6,8 Hz, 6 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,04 (dd, *J*=11,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,42 (br. s., 1 H), 7,24 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (td, *J*=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (td, *J*=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,19 (s, 1 H).

Eksempel 248

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (benzhydryliden-amino)-eddiksyre-etylester (5,48 g, 20,5 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble behandlet med kalium *t*-butoksid (2,83 g, 25,26 mmol) og omrørt ved 0°C i 35 min. Så ble en løsning av (S)-1-jod-2-metyl-butan (5,00 g, 25,25 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) tilsatt via sprøyte og den resulterende løsningen omrørt ved 0°C i 10 min og deretter romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen

ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom dietyleter og fortynnet vandig saltsyre. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med saltvann og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 120 g, 0% til 10% etylacetat/heksaner) som ga (S)-2-(benzhydryliden-amino)-4-metyl-heksansyre-etylester (5,09 g, 74%) som en olje.

En løsning av (S)-2-(benzhydryliden-amino)-4-metyl-heksansyre (5,09 g, 15,1 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble behandlet med en 2N vandig saltsyreløsning (50 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom metyl *t*-butyleter og vann. Fasene ble separert og den vandige fasen ble vasket med metyl *t*-butyleter. De organiske fasene ble kastet og den vandige fasen nøytralisert med en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (150 ml) og ekstrahert med metyl *t*-butyleter. De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble oppløst i dietyleter (20 ml). Dietyleterløsningen ble behandlet med 3M hydrogenklorid i dietyleter (10 ml) og blandingen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble utgnidd med dietyleter og heksaner noe som ga (S)-2-amino-4-metyl-heksansyre-etylester-hydroklorid (2,30 g, 73%) som et hvitt, fast stoff.

En suspensjon av (S)-2-amino-4-metyl-heksansyre-etylester-hydrokloridsalt (1,05 g, 5,01 mmol) i acetonitril (6 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml) og omrørt ved 60°C i 15 min. Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (1,2 ml) og en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt i Eksempel 61, 1,6 g, 5,0 mmol) i acetonitril (4 ml) via en dryppetrakt og den resulterende blandingen tilbakeløpskokt i 20 timer. Den resulterende blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i tetrahydrofuran (8 ml). Den resulterende løsningen ble transfered til et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 4 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika kolonne 80 g, 20% til 80%vetylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre-etylester (950 mg, 52%).

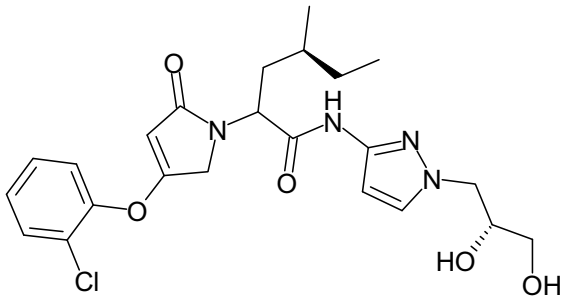
En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre-etylester (0,95 g, 2,60 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med en vandig 0,5N litiumhydroksid-løsning (10,4 ml) og omrørt ved 5°C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i vann (40 ml) og

ekstrahert med dietyleter. Eterfasen ble kastet og den vandige fasen surgjort med 1N vandig saltsyre (8 ml) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte etylacetatfaser ble konsentrert *i vakuum* noe som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre (839 mg, 96%) som et blek oransje fast stoff.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre (337 mg, 1 mmol), 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 276 mg, 1,4 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (7 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,46 ml) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (664 mg, 1,5 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom etylacetat og en vandig ammoniumklorid-løsning. Fasene ble separert og den organiske fasen vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og filteretat konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika kolonne 40 g, 20% til 80% etylacetat/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (400 mg, 76%) som et blekgult, fast stoff: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 517,2212, observert 517,2209. ^{1}H NMR viste blanding av diastereomerene (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,95 (m, 6 H), 1,02 - 1,23 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,40 - 1,93 (m, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,28 (m, 3 H), 4,35 (kin, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J*=18,4, 14,5 Hz, 1 H), 4,80 (2 x s, 1 H), 4,86 - 4,96 (m, 1 H), 6,42 - 6,46 (m, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,76 - 10,84 (m, 1 H).

Eksempel 249

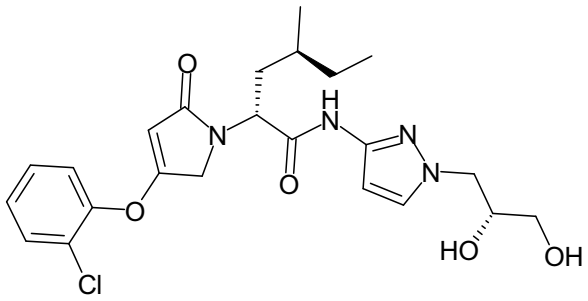
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (360 mg, 0,7 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (7,5 ml) og omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Så blandingen fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika kolonne 12 g, 30% til 80% (10% metanol/diklormetan)heksaner) som ga (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (285 mg, 86%) som et hvitt dunaktig fast stoff: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observert 477,1897. ^{1}H NMR viste blanding av diastereomerene (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 0,96 (m, 6 H), 1,04 - 1,93 (m, 5 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,11 - 4,29 (m, 1 H), 4,58,4,63 (2 x d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (br. s., 1 H), 4,79,4,81 (2 x s, 1 H), 4,86 - 4,97 (m, 2 H), 6,42 (br. s., 1 H), 7,37 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 10,77, 10,79 (2 x s, 1 H)

Eksempel 250

(2R,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

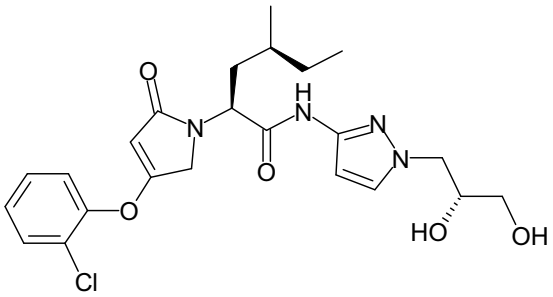


Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 249) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografi system (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 30% metanol og karbondioksidtrykk på 100 bar,

Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykk strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). Den første topp fra denne separasjonen ga (2R,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid. HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observert 477,1903. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 - 0,98 (m, 6 H), 1,12 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H), 1,42 - 1,61 (m, 1 H), 1,86 (t, *J*=11,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 4,14 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88 - 4,96 (m, 2 H), 6,41 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

Eksempel 251

(2S,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

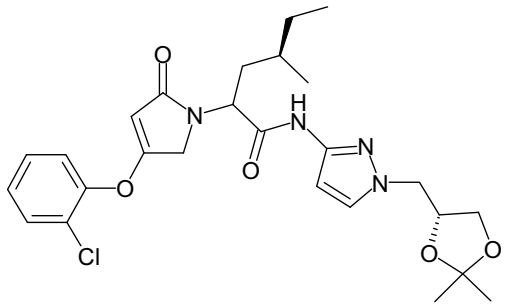


Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 249) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografi system (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 30% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykks strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). Den andre topp fra denne separasjonen ga (2S,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid. HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observert 477,1900. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,04 - 1,18 (m, 1 H), 1,24 (br. s., 1 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,56 - 1,67

(m, 1 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,23 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87 - 4,96 (m, 2 H), 6,42 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

Eksempel 252

(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av (D)-2-metyl-1-butanol (8,8 g, 100 mmol), trifenylfosfitt (31 g, 100 mmol) i diklormetan ved 0°C ble behandlet med en løsning av jod (31,2 g, 123 mmol) i diklormetan (1 L) over 1 time via en dryppetrakt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og behandlet med mettet natriumtiosulfat. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket med natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble destillert under redusert trykk (90°C, 200 mm Hg) og destillatet oppløst i en 10% dietyleter/petroleter løsning. Løsningen ble vasket med natriumtiosulfat, 0,1N vandig natriumhydroksid-løsning, vann og saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* noe som ga (R)-1-jod-2-metylbutan (9,67 g, 49%) som fargeløs olje.

En løsning av (benzhydryliden-amino)-eddiksyre-etylester (6,03 g, 22,58 mmol) i tetrahydrofuran (40 ml) ble behandlet med kalium *t*-butoksid (2,53 g, 22,58 mmol) og omrørt ved 0°C i 35 min. Så ble en løsning av (R)-1-jod-2-metyl-butan (4,5 g, 22,72 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) tilsatt via en sprøyte. Løsningen ble omrørt i 35 min og den resulterende løsningen omrørt ved 0°C i 10 min og deretter romtemperatur natten over. Den resulterende blandingen ble filtrert gjennom et lag av silikagel og skyllet med tetrahydrofuran og dietyleter. Filtratet ble konsentrert *i vakuum*, residuet fordelt mellom tetrahydrofuran (130 ml) og en 2N saltsyreløsning (60 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Så ble blandingen konsentrert *i*

vakuum og fordelt mellom med metyl *t*-butyleter og vann. Fasene ble separert og den vandige fasen ble vasket med metyl *t*-butyleter. Den organiske fasen ble kastet og den vandige fasen nøytralisert med en 1N vandig natriumhydroksid-løsning (200 ml). Løsningen ble ekstrahert med metyl *t*-butyleter. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet ble oppløst i dietyleter (20 ml). Den resulterende løsningen ble behandlet med 3M hydrogenklorid i dietyleter (10 ml) og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble utgnidd med dietyleter og heksaner noe som ga (R)-2-amino-4-metyl-heksansyre-etylester-hydroklorid (2,75 g, 58%) som et hvitt, fast stoff.

En suspensjon av (R)-2-amino-4-metyl-heksansyre-etylester-hydrokloridsalt (1,57 g, 7,50 mmol) i acetontrile (9 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,62 ml) og omrørt ved 60°C i 15 min. Så ble løsningen behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,62 ml) og en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 2,39 g, 7,49 mmol) i acetonitril (4 ml) via en dryppetrakt og tilbakeløpskokt i 20 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i tetrahydrofuran (8 ml) og overført til et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 4 timer. Blandingen ble avkjølt og konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 80 g, 20% til 80% etylacetat/heksaner) noe som ga (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre-etylester (1,26 g, 46%).

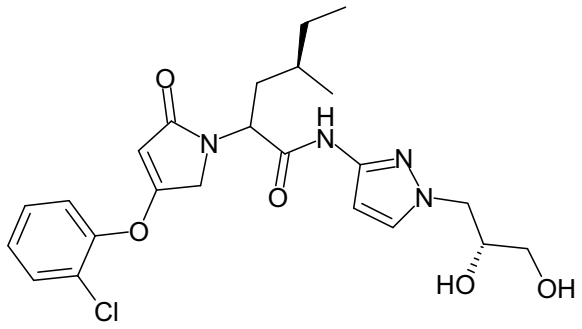
En løsning av (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre-etylester (1,25 g, 3,42 mmol) i tetrahydrofuran (14 ml) ble behandlet med en 0,5N litiumhydroksid-løsning (4 ml) og omrørt ved 5°C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i vann (40 ml) og vasket med dietyleter. Den organiske fasen ble kastet og den vandige fasen surgjort med 1N vandig saltsyre (10 ml) og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte etylacetatfaser ble konsentrert *i vakuum* noe som ga (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre (1,13 g, 98%) som et blekbrunt, fast stoff.

En løsning av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre (500 mg, 1,48 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (364,8 mg, 1,85 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (8 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,68 ml) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (918 mg, 2,07 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Blandingen ble

konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og en vandig ammoniumklorid-løsning. Fasene ble separert og den organiske fasen vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 40 g, 20% til 80% etylacetat/heksaner) noe som ga (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (650 mg, 85%) som en gummimy fast stoff: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{26}H_{33}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 517,2212, observert 517,2211. ^{1}H NMR viste blanding av diastereomerene (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 0,91 (m, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,26 - 1,35 (m, 9 H), 1,68 - 1,86 (m, 2 H), 3,74 (dd, *J*=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J*=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,17 (m, 2 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 1 H), 4,58 (dd, *J*=18,4, 2,3 Hz, 1 H), 4,78 (dd, *J*=9,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 10,73 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H).

Eksempel 253

(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

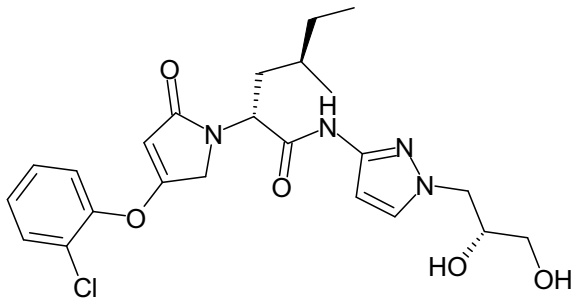


En løsning av (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt i Eksempel 252, 600 mg, 1,16 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ble behandlet med 2N vandig saltsyre (12 ml) og omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Så bl blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom 17% etylacetat/heksaner og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* som ga (R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (500 mg, 90,4%) som et dunaktig pulver: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$

477,1899, observert 477,1896. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (br. s., 3 H), 1,29 (br. s., 6 H), 1,78 (br. s., 2 H), 3,14 - 3,58 (m, 4 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 - 4,79 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 6,41 (br. s., 1 H), 7,37 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H).

Eksempel 254

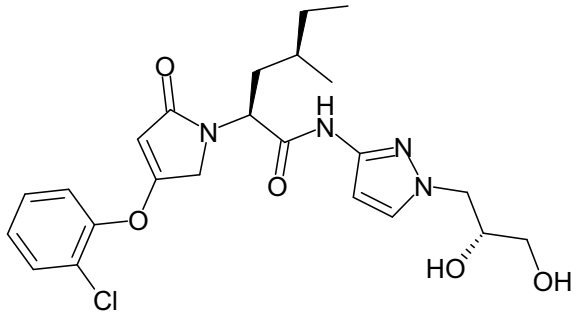
(2R,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 253) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografisystem (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 30% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variabel bølgelengde UV detektor med høytrykks strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). De første toppen fra denne separasjonen ga (2R,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observert 477,1900. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (br. s., 3 H), 1,28 (br. s., 6 H), 1,78 (br. s., 2 H), 3,32 (br. s., 2 H), 3,66 - 3,97 (m, 2 H), 4,09 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,67 - 4,85 (m, 3 H), 4,95 (d, *J*=3,6 Hz, 1 H), 6,41 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,58 (m, 4 H), 7,64 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H).

Eksempel 255

(2S,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid

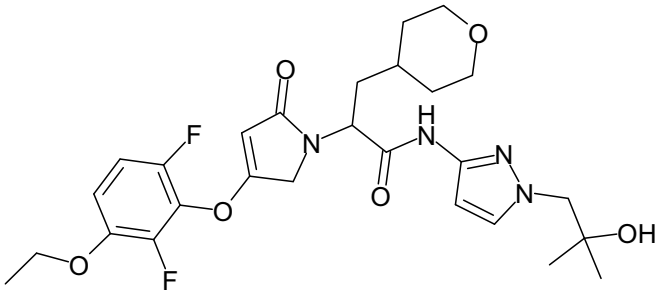


Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 253) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografisystem (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 30% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykks strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). Den andre topp fra denne separasjonen ga (2S,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observert 477,1896; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 3 H), 1,29 (br. s., 6 H), 1,63 - 1,92 (m, 2 H), 3,31 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,78 (m, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

Eksempel 256

2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid

460



En løsning av 2-*t*-butoksykarbonylamino-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionsyre (2,61 g, 9,55 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (som fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 1,8 g, 11,6 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (2,58 g, 20 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (8,84 g, 20 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og en konsentrert ammoniumklorid-løsning. Fasene ble separert og den organiske fasen vasket med vann og saltvann,og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 120 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner) noe som ga [1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (3,2 g, 82%) som et hvitt, fast stoff.

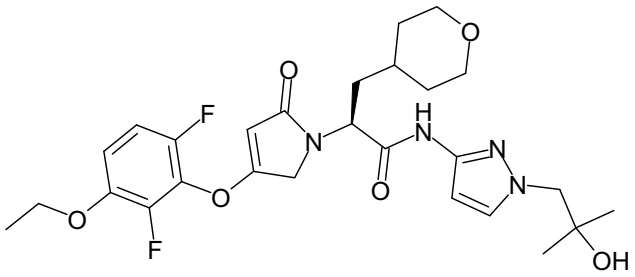
En løsning av [1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etyl]-karbaminsyre *t*-butylester (3,2 g, 7,8 mmol) i metanol (150 ml) ble behandlet med hydrogenkloridgass i 2 min ved 0°C og deretter omrørt ved romtemperatur i 1 time. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet behandlet med acetonitril (50 ml). Blandingen ble konsentrert *i vakuum* som ga 2-amino-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamidhydroklorid (3,0 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

En suspensjon av 2-amino-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamidhydrokloridsalt (766 mg, 2,0 mmol) i acetonitril (15 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml) og den resulterende blandingen omrørt ved 60°C i 15 min. Så ble *N,N*-diisopropyletylamin (0,5 ml) og en løsning av (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt i Eksempel 116, 705 mg, 1,93 mmol) i acetonitril (10 ml) tilsatt og den resulterende løsningen tilbakeløpskokt i 20 timer. Den resulterende blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble seperated og den organiske fasen ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen

ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i tetrahydrofuran (4 ml) og overført til et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 6 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 40 g, 5% til 80% (10% metanol/diklormetan)/ heksaner) noe som ga 2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (148 mg, 14%): HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observert 549,2520; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 (br. s., 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,55 - 1,74 (m, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 3,09 - 3,31 (m, 2 H), 3,82 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,32 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,64 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,91 (dd, *J*=10,8, 4,4 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,17 (td, *J*=9,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,27 (td, *J*=9,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 257

(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid

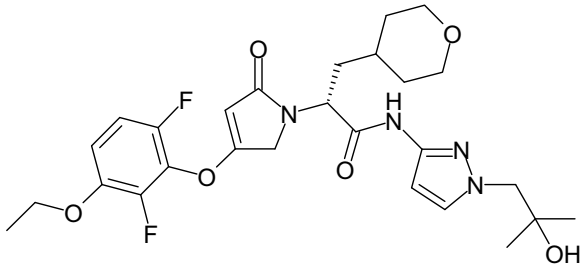


Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 256) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografisystem (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 15% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykk strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). Den første toppen fra denne separasjon ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-

(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observert 549,2521; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 (br. s., 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,56 - 1,74 (m, 3 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, *J*=18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J*=18,8 Hz, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 4,85 - 4,96 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,07 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 258

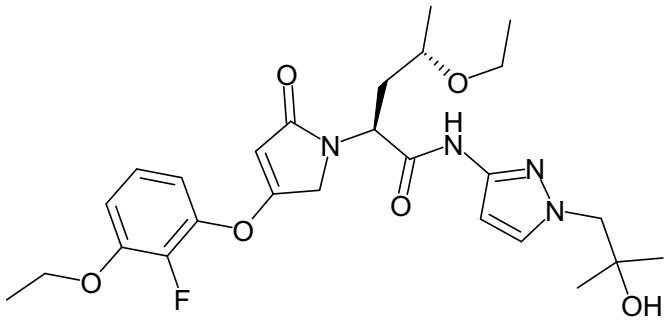
(R)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid



Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 256) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografisystem (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, en strømningshastighet på 70 ml/min, 15% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykk strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm). Den andre toppen fra denne separasjonen ga (R)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observert 549,2523; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,12 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,64 (d, *J*=13,4 Hz, 3 H), 1,81 (br. s., 1 H), 3,05 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,13 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, *J*=18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J*=18,8 Hz, 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Eksempel 259

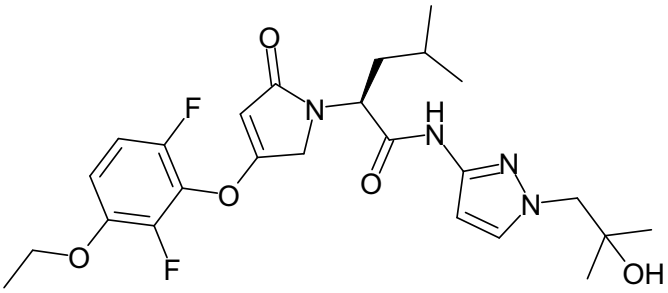
(2S,4S)-4-etoksy-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En suspensjon av (2S,4S)-2-amino-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amidhydrokloridsalt (fremstilt som i Eksempel 95, 124,5 mg, 0,335 mmol) i acetonitril (7 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,25 ml). Så ble en løsning av (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 114, 117 mg, 0,337 mmol) i acetonitril (2 ml) tilsatt og den resulterende løsningen tilbakeløpskokt i 64 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i tetrahydrofuran (2 ml) og overført til et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobølgebehandlet ved 160°C i 1,5 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 12 g, 10% til 70% (10% metanol/diklormetan)/heksaner) noe som ga (2S,4S)-4-etoksy-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (87 mg, 50%): HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{26}H_{35}FN_4O_6$ $[M+H]^+$ 519,2614, observert 519,2615. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,19 (m, 12 H), 1,36 (t, *J*=6,0 Hz, 3 H), 1,75 - 2,02 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 1 H), 3,33 (br. s., 1 H), 3,40 - 3,55 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 4,06 - 4,21 (m, 2 H), 4,29 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 2 H), 6,44 (br. s., 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 7,05 - 7,29 (m, 2 H), 7,53 (br. s., 1 H), 10,69 (br. s., 1 H).

Eksempel 260

(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid



En løsning av N-*t*-butoksykarbonyl-(L)-leucin mono-hydrat (2,81 g, 11,28 mmol) og 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (fremstilt i *U.S. Pat. Appl.* US2008021032 Eksempel 80, 2,02 g, 13 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (15 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (3,5 ml, 20 mmol) og benzotriazol-1-yl-oksy-tris(dimetylamino)-fosfonium heksafluorfosfat (8,84 g, 20 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og en konsentrert ammoniumklorid-løsning. Fasene ble separert og den organiske fasen vasket med vann og saltvann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 120 g, 20% til 80% etylacetat/heksaner) som ga {(S)-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-3-metyl-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (4,15 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

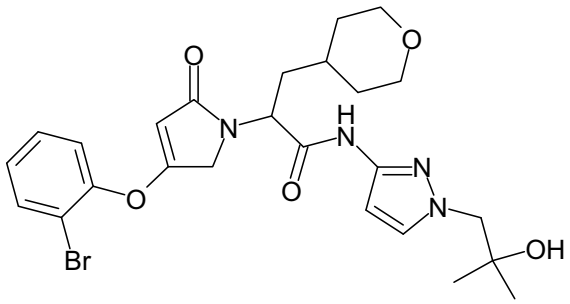
En løsning av {(S)-1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-3-metyl-butyl}-karbaminsyre *t*-butylester (4,15 g) i diklormetan (8 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyre (8 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i metanol (10 ml) og behandlet med hydrogenklorid gass i 2 min. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet tørket under høyvakuum. Det oppnådde faste stoffet ble utgnidd med dietyleter noe som ga (S)-2-amino-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl] amidhydroklorid (3,86 g, 100%) som et hvitt, fast stoff.

En suspensjon av (S)-2-amino-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl] amidhydrokloridsalt (2,0 g, 5,8 mmol) i acetonitril (25 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (4,0 ml) og omrørt ved 60°C i 15 min. Så ble *N,N*-diisopropyletylamin (2,5 ml) og en løsning av (E)-4-brom-3-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt i Eksempel 116, 1,37 g, 3,75 mmol)

i acetonitril (10 ml) tilsatt og den resulterende løsningen tilbakeløpskokt i 48 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 40 g, 5% til 80% (10% metanol /diklormetan)/heksaner) noe som ga (S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-amid (295 mg, 16%): HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{25}H_{32}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 507,2414, observert 507,2414; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 (br. s., 6 H), 1,13 (br. s., 6 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,66 - 1,95 (m, 2 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,91 (br. s., 2 H), 4,01 - 4,24 (m, 3 H), 4,38 (d, *J*=17,8 Hz, 1 H), 4,88 (br. s., 1 H), 4,99 (br. s., 1 H), 6,66 (br. s., 1 H), 6,73 - 7,00 (m, 2 H), 7,27 (br. s., 1 H), 8,79 (br. s., 1 H).

Eksempel 261

2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid

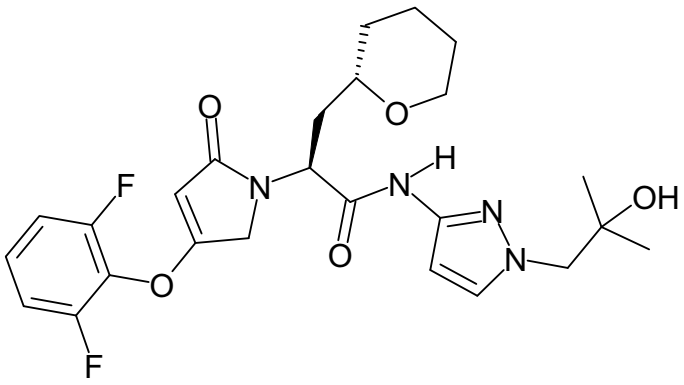


En suspensjon av 2-amino-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamidhydrokloridsalt (fremstilt som i Eksempel 256, 591 mg, 1,54 mmol) i acetonitril (20 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (0,7 ml) og omrørt ved 60°C i 15 min. Så ble *N,N*-diisopropyletylamin (0,3 ml) og en løsning av (E)-4-brom-3-(2-brom-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt i Eksempel 136, 928 mg, 2,55 mmol) i acetonitril (10 ml) tilsatt og den resulterende løsningen ble omrørt ved 60°C i 12 timer og ved 80°C i 1 time. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert og den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 40 g, 25% til 80% etylacetat/heksaner) noe som ga (E)-3-(2-brom-fenoksy)-4-{1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etylamino}-but-2-ensyre-etylester (250 mg, 27%) som et gråhvitt, fast stoff.

En løsning av (E)-3-(2-brom-fenoksy)-4-{1-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-ylkarbamoyl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etylamino}-but-2-ensyre-etylester (250 mg) i tetrahydrofuran (8 ml) ble plassert i et Emrys Optimizer mikrobølgerør og mikrobøøgebehandlet ved 160°C i 3 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet renset ved ISCO flash kromatografi (RediSep silika 4 g, 30% til 100% etylacetat/heksaner) som ga 2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid (80 mg, 35%) som et lysegult, fast stoff: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{25}H_{31}BrN_4O_5$ $[M+H]^+$ 547,1551, observert 547,1551. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,11 - 1,48 (m, 3 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,11 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,72 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,93 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 10,81 (br. s., 1 H).

Eksempel 262

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-tetrahydro-pyran-2-yl-propionamid

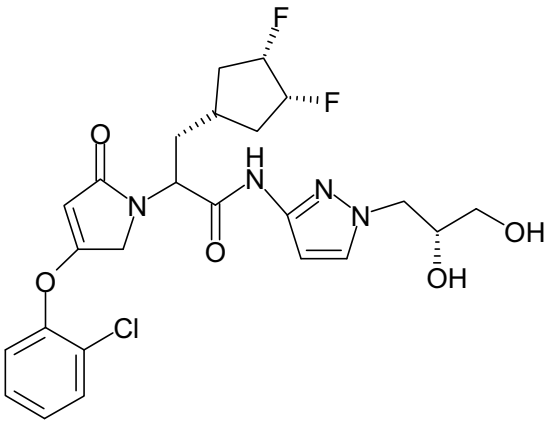


Blandingen av stereoisomerer av (S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid (fremstilt som i Eksempel 93) ble separert til de enkelte enantiomerer ved superkritisk fluid kromatografi på et Berger MultiGram II Superkritisk Fluid Kromatografisystem (Modell SD-1) fra Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA (Chiral kolonne: DAICEL AD, temperatur på 30ºC, strømningshastighet på 70 ml/min, 25% metanol og CO_2 trykk på 100 bar, Knauer variable bølgelengde UV detektor med høytrykk strømningscelle ble anvendt for SFC deteksjon. Deteksjon i SFC ble utført ved måling av UV absorbans ved 220 nm).

Hovedtoppen fra denne separasjonen ga (S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-*N*-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-tetrahydro-pyran-2-yl-propionamid: HR-ES-MS (m/z) beregnet for $C_{25}H_{30}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 505,2257, observert 505,2258; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 6 H), 1,23 (br. s., 1 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,59 (d, *J*=11,8 Hz, 1 H), 1,75 (br. s., 1 H), 1,90 (br. s., 2 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 3,80 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,33 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,50 (m, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,81 - 4,97 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,45 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 3 H), 7,54 (br. s., 1 H), 10,67 (br. s., 1 H).

Eksempel 263

2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid



En suspensjon av litiumaluminiumhydrid (6,6 g, 174 mmol) i dietyleter (60 ml) under argon ble behandlet dråpevis med en løsning av 3-cyklopenten-1-karboksyclic syre (10,00 g, 89,2 mmol) i dietyleter (50 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen tilbakeløpskokt i 3 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og langsomt behandlet med vann (28 ml) fulgt av 3N vandig saltsyre (60 ml). Et tykt presipitat ble dannet og oppslemningen ble fortynnet med mer dietyleter og vann. Dette ble deretter filtrert gjennom en sinteret glasstrakt for å fjerne saltene og filtratet separert i faser. Den organiske fasen ble fjernet og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir cyklopent-3-enyl-metanol (7,86 g, 90%) som lysegul olje.

I en kolbe under argon ble plassert cyklopent-3-enyl-metanol (7,86 g, 80 mmol) og pyridin (100 ml). Til denne blandingen ble langsomt tilsatt benzoylklorid (9,30 ml,

80 mmol). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen omrørt ved 25ºC i 1,5 timer. Så ble blandingen langsomt behandlet med vann (15 ml) og konsentrert *i vakuum* for å fjerne mesteparten av pyridinet. Blandingen ble tatt opp i kloroform (400 ml) og vasket med vann (300 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir benzosyre cyklopent-3-enylmetylester (15,86 g, 98%) som en lysegul olje.

I en kolbe ble plassert en 50% løsning av N-metylmorfolin–n-oksid i vann (19,3 g, 0,082 mol), aceton (100 ml) og 2,5% osmiumtetraoksid i *t*-butanol (1,5 ml). Til denne omrørte blandingen ble deretter tilsatt dråpevis over 1,5 timer en løsning av benzosyre cyklopent-3-enylmetylester (15,86 g, 0,078 mol) i aceton (90 ml). Blandingen ble omrørt natten over ved 25ºC og deretter fortynnet med kloroform (250 ml) og vann (75 ml). Fasen ble ristet og separert. Den organiske fasen ble vasket med en 1N vandig saltsyreløsning (2 x 75 ml), en mettet natriumbikarbonat-løsning (75 ml) tørket over natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra varm toluen, hvilket gir (1S,3R,4S)-3,4-dihydroksy-cyklopentylmetylester (12,33 g, 67%) som stor hvite krystaller.

En blanding av benzosyre (1S,3R,4S)-3,4-dihydroksy-cyklopentylmetylester (3,00 g, 12,7 mmol), karbontetraklorid (45 ml) og tionylklorid (1,11 ml, 15,24 mmol) ble tilbakeløpskokt i 2 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en fargeløs olje som ble tatt opp i karbontetraklorid (12 ml), acetonitril (12 ml) og vann (18 ml). Den resulterende blandingen ble kraftig omrørt og natriumperiodat (2,7 g, 12,70 mmol) og ruthenium(III) klorid hydrat (15 mg) ble tilsatt og omrørt ved 25ºC i 1,5 timer. Så ble en ytterligere mengde av natrium periodat (60 mg) tilsatt og omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid (2 x 90 ml) og de kombinerte organiske faser vasket med en mettet natriumbikarbonat-løsning (60 ml), en mettet, vandig løsning av natriumklorid (60 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir benzosyre (3aα,5α,6aα)-(tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3,2-dioksatiol-5-yl)metylester S,S-dioksid (3,79 g, quant). som et hvitt, fast stoff.

I en kolbe under argon ble plassert benzosyre (3aα,5α,6aα)-(tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3,2-dioksatiol-5-yl)metylester S,S-dioksid (3,79 g, 12,70 mmol), acetonitril (125 ml) og tetrametylammoniumfluorid (1,28 g, 13,34 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 1 time. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et gyldenbrun semfast materiale (4,98 g). Dette materialet ble behandlet med metanol (50 ml) og konsentrert svovelsyre (50 dråper) og omrørt ved 25ºC i 6 timer. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* og residuet tatt opp i etylacetat (200 ml) og vasket

med en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (50 ml). Den organiske fasen ble separert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert med silikagel (6 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 10% etylacetat/heksaner til 30% etylacetat/heksaner) ga (1S,3S,4S)-3-fluor-4-hydroksy-cyklopentylmetylester (2,42 g, 80%): HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{15}O_3F$ $[M+H]^+$ 239,1078, observert 239,1078.

I en kolbe under argon ble plassert benzosyre (1S,3S,4S)-3-fluor-4-hydroksy-cyklopentylmetylester (1,80 g, 7,55 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml). Til denne blandingen ble tilsatt langsomt en løsning av bis(2-metoksyetyl)amino sulfurtrifluorid i tetrahydrofuran (7 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen tilbakeløpskokt i 2 timer. Så ble blandingen avkjølt til romtemperatur og langsomt hellet over i en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning (75 ml) som forårsaket gassutvikling. Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat (125 ml). Den organiske fasen ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumklorid (50 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert med silikagel (5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 40 g kolonne, 10% etylacetat/heksaner) ga (1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentylmetylester (1,06 g, 58%) som en fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{13}H_{14}O_2F_2$ $[M+H]^+$ 241,1035, observert 241,1035.

En løsning av benzosyre (1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentylmetylester (1,05 g, 4,37 mmol) i etanol (15 ml) ble behandlet med en løsning av kaliumkarbonat (908 mg, 6,55 mmol) i vann (6 ml) og oppvarmet ved 95ºC i 4 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble deretter azeotrop-behandlet med acetonitril og tatt opp i acetonitril/metanol og konsentrert *i vakuum* med silikagel (4 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 24 g kolonne, 30% etylacetat/heksaner til 66% etylacetat/heksaner) ga ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-metanol (557 mg, 94%) som en fargeløs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_{10}OF_2$ (M-H) 135,0621, observert 135,0622.

I en rundbunnet kolbe ble plassert metylenklorid (4 ml) og en 2M løsning av oksalylklorid i metylenklorid (1,1 ml, 2,20 mmol) avkjølt til -78ºC. Denne blandingen ble behandlet dråpevis med dimetylsulfoksid (240 µL, 3,3 mmol) og omrørt i 1 time. Så ble en løsning av ((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-metanol (150 mg, 1,10 mmol) i metylenklorid (1 ml) tilsatt dråpevis og omrørt ved -78ºC i 20 min. Så ble trietylamin tilsatt (60 ml, 4,3 mmol) og oppvarmet til 0ºC og omrørt i 1 time. Blandingen ble behandlet med en 1M vandig løsning av kaliumbisulfat (6 ml) og ekstrahert med metylenklorid (2 x 10 ml). De organiske faser ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning

ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 12 g kolonne, 40% etylacetat/heksaner) ga (1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentanekarbaldehyd (122 mg, 83%) som en lysegul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_6H_8OF_2$ (M-H) 133,0465, observert 133,0466.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert N-(benzyloksykarbonyl)-α-fosfonoglycinmetylester (408 mg, 1,23 mmol) i metylenklorid (2 ml) og avkjølt til 0ºC i et isbad. Til denne blandingen ble tilsatt langsomt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (170 µL, 1,07 mmol) og deretter omrørt ved 0ºC i 20 min. Så ble blandingen behandlet med en løsning av (1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentanekarbaldehyd (110 mg, 0,82 mmol) i metylenklorid (1 ml). Etter at tilsetningen var fullstendig ble blandingen oppvarmet til 25ºC og omrørt natten over. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet oppløst i etylacetat (15 ml) og vasket med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (8 ml). Den vandige fasen ble deretter ekstrahert med etylacetat (10 ml). De organiske faser ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 24 g kolonne, 30% etylacetat/heksaner) ga 2-benzyloksykarbonylamino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-akrylsyre-metylester (212 mg, 76%) som en fargeløs viskøs olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+H]^+$ 340,1355, observert 340,1355.

I en liten Parr risteflaske ble plassert 2-benzyloksykarbonylamino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-akrylsyre-metylester (202 mg, 0,59 mmol) i metanol (10 ml) og 10% palladium på aktivert karbon (40 mg). Kolben ble plassert under en atmosfære av hydrogen ved 2,8 kg/cm2 på en Parr rister i 2 timer. Så ble blandingen filtrert gjennom celitt og filteretat konsentrert *i vakuum*, hvilket gir rå 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre-metylester (131 mg) som en gråhvitt semifast stoff. Dette materialet ble anvendt uten rensning.

I en liten trykkflaske ble plassert 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre-metylester (125 mg, 0,60 mmol), acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (170 µL, 0,90 mmol) og omrørt ved 80ºC. Til denne blandingen ble tilsatt en løsning av (E)-4-brom-3-(2-klor-fenoksy)-but-2-ensyre-etylester (fremstilt som i Eksempel 61, 218 mg, 0,66 mmol) i acetonitril (5 ml) langsomt og den resulterende blandingen oppvarmet ved 100ºC i 16 timer. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* med silikagel (2 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 24 g kolonne, 5% etylacetat/heksaner til 25% etylacetat/heksaner) ga (E)-3-(2-klor-fenoksy)-4-[2-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-1-metoksykarbonyl-etylamino]-but-2-ensyre-etylester (110 mg) som en lysegul olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{21}H_{26}NO_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 446,1541, observert 446,1541.

En løsning av (E)-3-(2-klor-fenoksy)-4-[2-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-1-metoksykarbonyl-etylamino]-but-2-ensyre-etylester (105 mg, 0,24 mmol) i acetonitril (2 ml) ble plassert i et forseglet mikrobølge reaksjonsrør og oppvarmet i en mikrobølgereaktor ved 180°C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 12 g kolonne, 50% etylacetat/heksaner) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre-metylester (60 mg) som en light rosa olje: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{19}H_{20}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 400,1122, observert 400,1124.

En blanding av 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre-metylester (55 mg, 0,14 mmol) i en 1:1 løsning av tetrahydrofuran:vann (4 ml) ble behandlet med litiumhydroksid-monohydrat (13 mg, 0,28 mmol). Blandingen ble omrørt i 1 time ved 25ºC. Så ble blandingen konsentrert *i vakuum* for å fjerne tetrahydrofuranet og fortynnet med vann (10 ml) og pH justert til pH=3 med 1N vandig saltsyre og ekstrahert med etylacetat (10 ml). Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre (48 mg, 90%) som et lett rosa fast stoff: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{18}H_{18}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 386,0965, observert 386,0966.

I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-propionsyre (45 mg, 0,12 mmol) og 1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (fremstilt som i Eksempel 49, 28 mg, 0,14 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (1,5 ml). Til denne blandingen ble tilsatt *N,N*-diisopropyetylamin (60 µL, 0,35 mmol) og (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (78 mg, 0,18 mmol) og omrørt 16 timer ved 25ºC. Så ble blandingen fortynnet med etylacetat (20 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (15 ml), en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (15 ml) og en mettet, vandig løsning av natriumklorid (15 ml). Den organiske fasen ble separert og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 12 g kolonne, 70% etylacetat/heksaner til 100% etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (45 mg, 68%) som et gråhvitt skum: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{27}H_{31}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 565,2024, observert 565,2025.

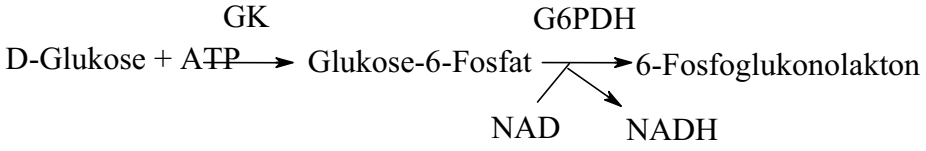
I en rundbunnet kolbe under argon ble plassert 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (42 mg, 0,074 mmol) oppløst i metanol (2 ml). Til denne blandingen ble deretter tilsatt *p*-toluensulfonsyre monohydrat (7 mg) og omrørt ved 25ºC natten over. Så ble blandingen fortynnet med metanol (4 ml) og kloroform (9 ml) og vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (5 ml). Den vandige fasen ble ekstrahert med metanol/kloroform (2:3/ 10 ml) og de organiske faser ble kombinert og deretter konsentrert *i vakuum* med silikagel (1,5 g). Rensning ved Biotage flash kromatografi (AnaLogix 12 g kolonne, 5% metanol/etylacetat) ga 2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid (26 mg, 67%) som en fargeløs gummi: HR-ES-MS m/z beregnet for $C_{24}H_{27}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 525,1711, observert 525,1712; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 2,32 (m, 7 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,66 - 4,75 (m, 1 H), 4,75 - 5,08 (m, 4 H), 4,81 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,78 - 10,93 (m, 1 H).

Eksempel 264

In vitro glukokinaseaktivitet

Forbindelsene med formel I som omfatter forbindelsene angitt i eksemplene aktiverte glukokinase in vitro ved metoden ifølge dette eksemplet. På denne måten økte de fluksen av glukosemetabolismen som forårsaker øket insulinsekresjon. Derfor er forbindelsene med formel I glukokinaseaktivatorer anvendelige for økt insulinsekresjon.

Glukokinase In vitro Forsøksprotokoll: Glukokinase (GK) ble evaluert ved kobling av fremstilling av glukose-6-fosfat til dannelsen av NADH med glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PDH, 0,75-1 k-enheter/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, I) fra Leuconostoc mesenteroider som koblingsenzym (Skjema 2).



Skjema 2

Rekombinant human lever GK1 ble uttrykt i E. coli som et glutation S-transferase fusjonsprotein (GST-GK) [Liang et al, 1995] og ble renset ved kromatografi på en glutation-Sepharose 4B affinitetskolonne ved anvendelse av metoden fra produsenten (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Tidligere undersøkelser har vist at de enzymatiske egenskaper til opprinnelig GK og GST-GK i det vesentlige er identiske (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

Forsøket ble utført ved 30°C i en flatbunnet 96-brønners vevkulturplate fra Costar (Cambridge, MA) med en slutt-inkuberingsvolum på 120 μL. Inkuberingensreaksjonen inneholdt følgende reagenser: 25 mM Hepes buffer (pH 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glukose, 1mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl2, 1 μM sorbitol-6-fosfat, 1 mM ditiotreitol, testmedikament eller 10% dimetylsulfoksid, ~7 enheter/ml G6PDH og GK (se nedenfor). Alle organisk reagenser var >98% rene og levert fra Boehringer Mannheim med unntak av D-glukose og Hepes som ble levert fra Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Testforbindelser ble oppløst i dimetylsulfoksid og satt til inkuberingsreaksjonen minus GST-GK i et volum på 12 μL, hvilket gir en endelig dimetylsulfoksidkonsentrasjon på 10%. Denne blanding ble pre-inkubert i et temperaturkontrollert kammer i et SPEKTRAmaks 250 mikroplate spektrofotometer (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) i 10 min for å tillate temperaturlikevekt og deretter ble reaksjonen startet ved tilsetning av 20 μL GST-GK.

Etter tilsetning av enzym ble økningen i optisk densitet (OD) ved 340 nm overvåket spektrofotometrisk for å bestemme hastigheten av forandringen (OD_{340} pr. min). GK aktivitet (OD_{340}/min) i kontrollbrønner (10% DMSO minus GK aktivatorer) ble sammenlignet med aktiviteten i brønner inneholdende test GK aktivatorer og konsentrasjonen av aktivator som gir en 50% økning i aktiviteten til GK, dvs. $SC_{1,5}$, ble beregnet. Tabellen nedenfor tilveiebringer *in vitro* glukokinase aktiviteten for forbindelsene i eksemplene:

Eksempel	**SC1,5 (μM)**
1	3,771
2	1,672
3	>30 (1,3 g. aktivitet. @ 30 μM)
4	6,186
5	3,15
6	12,645

Eksempel	SC1,5 (μM)
7	13,732
8	1,365
9	6,54
10	1,855
11	3,99
12	3,591
13	4,062
14	0,368
15	1,832
16	0,649
17	0,366
18	3,982
19	1,991
20	1,388
21	0,545
22	1,048
23	5,216
24	5,251
25	1,872
26	0,031
27	0,029
28	0,013
29	0,033
30	0,031
31	0,348
32	0,025
33	0,035
34	0,217
35	9,491
36	0,028
37	0,036
38	0,027
39	0,025
40	0,19
41	0,071

Eksempel	SC1,5 (μM)
42	0,148
43	0,058
44	0,165
45	0,198
46	0,097
47	0,257
48	0,078
49	0,079
50	0,033
51	0,03
52	1,027
53	0,053
54	0,008
55	0,007
56	4,985
57	0,012
58	1,597
59	1,082
60	0,99
61	0,006
62	0,01
63	0,009
64	0,125
65	0,527
66	0,118
67	0,028
68	0,055
69	0,047
70	0,048
71	0,058
72	0,024
73	0,036
74	0,055
75	0,037
76	0,017

Eksempel	SC1,5 (μM)
77	0,162
78	0,4
79	0,682
80	0,211
81	0,932
82	2,591
83	8,055
84	1,312
85	1,998
86	0,021
87	0,093
88	0,03
89	0,05
90	0,088
91	0,039
92	0,161
93	0,477
94	0,772
95	0,703
96	0,97
97	0,168
98	0,212
99	0,747
100	0,06
101	0,33
102	0,578
103	0,072
104	1,03
105	>30 (1,4 g. aktivitet. @ 30 μM)
106	~30 (1,5 g. aktivitet. @ 30 μM))
107	>30 (1,4 g. aktivitet. @ 30 μM)
108	>30 (1,4 g. aktivitet. @ 30 μM)
109	>30 (1,3 g. aktivitet. @ 30 μM)
110	3,478
111	0,694

Eksempel	SC1,5 (μM)
112	2,26
113	1,737
114	0,02
115	0,027
116	0,22
117	0,034
118	0,256
119	0,072
120	0,72
121	0,746
122	0,56
123	1,294
124	0,336
125	0,252
126	0,182
127	0,414
128	0,351
129	0,163
130	0,26
131	0,117
132	0,577
133	0,249
134	0,069
135	0,066
136	2,013
137	0,26
138	3,733
139	0,796
140	0,37
141	0,516
142	0,234
143	2,089
144	0,251
145	0,134
146	0,21

Eksempel	SC1,5 (μM)
147	0,105
148	0,21
149	1,196
150	0,2
151	0,063
152	0,566
153	0,207
154	0,172
155	1,717
156	0,406
157	1,849
158	15,247
159	2,867
160	0,306
161	0,042
162	0,307
163	0,239
164	0,012
165	0,243
166	0,239
167	0,206
168	0,437
169	0,086
170	3,575
171	3,485
172	0,628
173	0,519
174	0,133
175	0,138
176	0,05
177	4,725
178	2,231
179	0,295
180	6,393
181	1,064

Eksempel	SC1,5 (μM)
182	0,496
183	0,325
184	0,617
185	0,371
186	1,538
187	0,771
188	1,629
189	0,894
190	0,63
191	0,009
192	0,412
193	0,307
194	0,695
195	0,681
196	0,007
197	0,892
198	0,056
199	0,07
200	0,011
201	0,013
202	0,012
203	0,253
204	0,012
205	0,021
206	0,034
207	0,018
208	0,012
209	0,076
210	0,018
211	0,055
212	0,054
213	0,028
214	0,043
215	0,014
216	2,715

Eksempel	SC1,5 (μM)
217	0,137
218	4,538
219	4,287
220	1,8
221	17,303
222	15,278
223	0,303
224	>30 (1,4 g. aktivitet. @ 30 μM)
225	>30 (1,4 g. aktivitet. @ 30 μM)
226	0,944
227	16,668
228	0,365
229	1,109
230	6,139
231	5,931
232	12,232
233	13,348
234	4,624
235	2,061
236	0,823
237	1,969
238	1,125
239	4,391
240	2,636
241	2,458
242	3,036
243	7,56
244	0,158
245	3,668
246	1,708
247	2,59
248	0,304
249	0,125
250	6,017
251	0,056

Eksempel	SC1,5 (μM)
252	0,197
253	0,113
254	16,154
255	0,048
256	0,044
257	0,006
258	4,435
259	0,984
260	0,024
261	0,073
262	0,33
263	0,09

Referanser:

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., og Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glukokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. Biochem. J. 309: 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R. P., og Tippett, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glukokinase. Biochemistry 29; 770-777, 1990.

Eksempel 265

In vivo glukokinaseaktivitet

Glukokinaseaktivator in vivo Screen Protokoll in tynne og diettinduserte fete mus: Tynne eller diett-fremkalte fete (DIO) C57BL/6J mus ble oralt dosert via sonde med glukokinase (GK) aktivator etter en to timers fasteperiode. Blodglukosebestemmelser ble utført ved forskjellige tidspunkter (f.eks. 0, 1, 2, 4 og 8 timer post-oral sondedosering) under undersøkelsen.

C57Bl/6J mus ble levert fra Jackson Laboratory (Bar Harbor, Me) og ble holdt i en lys-mørke syklus med lyset på fra kl 0600-1800. For undersøkelser av tynne mus ble musen levert i en alder av ti uker og gitt *ad libitum* tilgang til kontrolldiett (LabDiet 5001 chow, PMI Nutrition, Brentwood, MO) og var minst i en alder 11 av uker på undersøkelsestidspunktet. For undersøkelser i DIO modellen ble musen levert i en alder av fem uker og gitt *ad libitum* tilgang til Bio-Serv F3282 High Fat Diet (Frenchtown, NJ) og var minst i en alder på 16 uker ved undersøkelsestidspunktet. Forsøkene ble utført under lysfasen i lys-mørke syklusen. Mus (n=6) ble veiet og fastet i en to timers tidsperiode før oral behandling. GK aktivatorer var formulert i Gelucire konstituent (Etanol:Gelucire44/14:PEG400q.s. 4:66:30 volum/vekt/volum. For undersøkelser i tynne mus ble musen dosert oralt med 5,0μL pr. gram kroppsvekt (dvs. 5 ml/kg x 10,0 mg/ml formulering tilsvarer en 50 mg/kg dose). For undersøkelser i DIO mus, ble musen dosert oralt med 5,0μL pr. gram kroppsvekt (dvs. 5,0 ml/kg x 5 mg/ml formulering som tilsvarer en 25 mg/kg dose). Umiddelbart før dosering ble en pre-dose (tid null) blodglukose avlesning utført ved å kutte av en liten del av dyrets hale og oppsamling av 15μL blod i et heparinisert kapillarrør for analyse. Etter GK aktivatoradministrering ble ytterligere blodglukose avlesninger gjort ved forskjellige tidspunkter post dose fra samme halesår. Resultater ble tolket ved å sammenligne gjennomsnittlige blodglukoseverdier hos konstituentbehandlede mus med GK aktivatorbehandlede mus over undersøkelsesperioden.

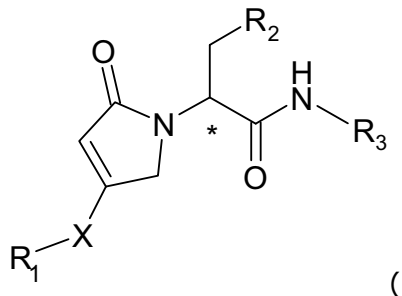
Tabellen nedenfor tilveiebringer data for % glukosenedsettelse for et representative number av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse vs kontroll ved 4 timer post 25 eller 30 mg/kg dose i C57B6 mus:

Eksempel	Dose (mg/K)	% gluk nedsettelse @ 4T
16	25	-35,95

Eksempel	Dose (mg/K)	% gluk nedsettelse @ 4T
17	25	-35,8
18	25	-10
19	25	-29,5
21	25	-26,5
26	25	-36,9
27	30	-52,2
28	25	-45,4
31	25	-31,6
32	25	-37,5
43	30	-38,1
47	30	-33,2
48	30	-57,4
49	30	-38,3
51	30	-53,9
64	30	-58
66	30	-55,4
77	30	-39,2
86	30	-57,4
88	30	-49,3

P A T E N T K R A V

1. Forbindelse med formel (I):



(I),

hvor:

X er O, NH eller N(C_{1-9}-alkyl);

R_1 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl,

-cykloalkyl,

-CH_2-cykloalkyl,

-heterocyklyl,

-aryl, uavhengig usubstituert eller mono-, bi- eller tri-substituert med C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -S(CH_3), -$S(O)_2CH_3$, -CH_2-aryl, heteroaryl, cyano, C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -$N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

-CH_2-aryl,

-heteroaryl, usubstituert eller substituert med C_{1-9}-alkyl eller halogen,

-1-metyl-1H-indazol-4yl,

-benzooksazol-4-yl

-2-metyl-benzooksazol-4yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl,

-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl

-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yl,

-naftalen-1-yl og

-isokinolinyl;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

- halogen-C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl,

- C_{1-9}-alkoksy,

-cykloalkyl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl,

-heterocyklyl,

-aryl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen og

-heteroaryl som har minst ETT ring heteroatom som enten er O eller S; og

R_3 er en usubstituert eller substituert heteroaryl forbundet med et ring-karbonatom til viste amingruppe, med ett nitrogen heteroatom som er i nabostilling til det forbindende ringkarbonatomet, nevnte substituerte heteroaryl er uavhengig substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksyetyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller C_{1-9}-alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{2-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}- alkoksykarbonylamino,

og hvor

"cykloalkyl" betyr en monovalent mono- eller polykarbocyklisk rest med tre til ti karbonatomer,

"heterocyklyl" betyr en mono- eller polycyklisk mettet ring, hvor en, to eller tre av karbonatomene er erstattet med et heteroatom så som N, O eller S,

"aryl" betyr en aromatisk mono- eller polykarbocyklisk rest med 6 til 12 karbonatomer som har minst én aromatisk ring og

"heteroaryl" betyr en aromatisk mono- eller polycyklisk rest med 5 til 12 atomer som har minst én aromatisk ring inneholdende en, to eller tre ring-heteroatomer valgt fra N, O og S,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor X er O.

3. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor X er NH eller N(C_{1-9}-alkyl).

4. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R_1 er fenyl, uavhengig usubstituert eller mono-, bi- eller tri-substituert med C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -$S(CH_3)$, -$S(O)_2CH_3$, -CH_2-aryl, heteroaryl, cyano, C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -$N(CH_3)_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy.

5. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R_1 er fenyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -$S(CH_3)$, - cyano, -O-benzyl, -$N(CH_3)_2$, cykloalkyl, pyrrolidinyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy.

6. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

- halogen-C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl,

- C_{1-9}-alkoksy,

-cykloalkyl, usubstituert eller uavhengig mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl,

-heterocyklyl og

-aryl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen.

7. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av

- C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy,

- halogen-C_{1-9}-alkyl,

- C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl,

- C_{1-9}-alkoksy,

-cykloalkyl, uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl og

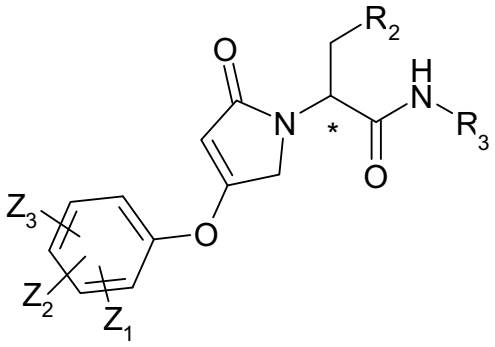
-heterocyklyl.

8. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R_3 er en heteroarylgruppe er valgt fra gruppen bestående av 1*H*-pyrazol-3-yl, tiazol-2-yl, benzotiazol-2-yl, [1,2,4]tiadiazol-5-yl, [1,3,4]tiadiazol-2-yl, pyridin-2-yl og pyrazin-2-yl, uavhengig usubstituert eller substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller C_{1-9}-alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{2-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}-alkoksykarbonylamino.

9. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor nevnte heteroaryl i R_3 er substituert med halogen, C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{2-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}-alkoksykarbonylamino.

10. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor nevnte heteroaryl i R_3 er substituert med halogen, C_{1-9}-alkyl eller C_{1-9}-alkyl mono-eller bi-substituert med hydroksy.

11. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, som har formelen (Ia):



(Ia),

hvor:

Z_1, Z_2, Z_3 uavhengig av hver andre er hydrogen, C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -S(CH_3), -S(O)$_2$$CH_3$, -$CH_2$-aryl, heteroaryl, cyano, C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -N(CH_3)$_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy;

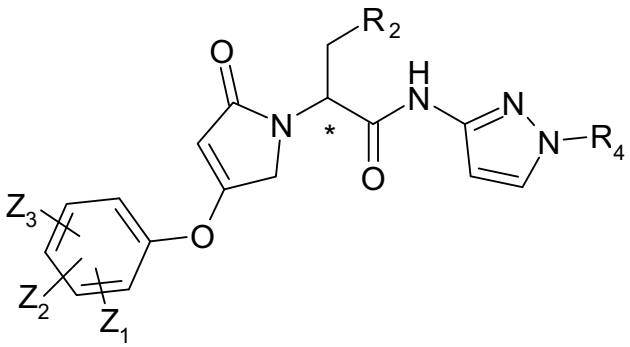
R_2 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy, halogen-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl, C_{1-9}- alkoksy, cykloalkyl, hvor nevnte cykloalkyl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl, heterocyklyl og aryl, hvor nevnte aryl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen; og

R_3 er en usubstituert eller substituert heteroaryl forbundet med et ring-karbonatom til viste amingruppe, hvor ett nitrogenheteroatom som er i nabostilling det forbindende ringkarbonatom, og hvor nevnte substituerte heteroaryl er

uavhengig substituert i en stilling forskjellig fra nabostillingen til nevnte forbindende karbonatom med en gruppe valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{1-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}-alkoksykarbonylamino,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, som har formelen (Ib):



(Ib),

hvor:

Z_1, Z_2, Z_3 uavhengig av hver andre, er hydrogen, C_{1-9}-alkyl, C_{2-9}-alkenyl, hydroksy, -NH_2, halogen, lavere alkoksy, -CF_3, -OCF_3, -S(CH_3), -S(O)$_2$$CH_3$, -$CH_2$-aryl, heteroaryl, cyano,
C_{1-9}-alkanoyl, -O-aryl, -O-CH_2-aryl, -N(CH_3)$_2$, cykloalkyl, heterocyklyl, -C(O)-heterocyklyl eller lavere alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkyl mono- eller bi-substituert med hydroksy, halogen-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkoksy-C_{1-9}-alkyl, C_{1-9}-alkylsulfanylalkyl, C_{1-9}-alkoksy, cykloalkyl, nevnte cykloalkyl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen eller C_{1-9}-alkyl, heterocyklyl og aryl, nevnte aryl er uavhengig usubstituert eller mono- eller bi-substituert med halogen; og

R_4 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_{1-9}-alkyl, halogen, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, cyano, karboksyl, cykloalkyl, aryl, 2-okso-oksazolidin-5-

ylmetyl, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, 2,2,-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl, -CH_2-dimetyl-[1,3]dioksolan, t-butyl-dimetyl-silanyloksy etyl, usubstituert -CH_2-aryl, -CH_2-aryl substituert med cyano eller alkoksy, heterocyklyl, -CH_2-heterocyklyl, -6-(CH_2)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl-eddiksyre-tert-butylester og C_{1-9}-alkyl uavhengig mono-, bi- eller tri-substituert med hydroksy, halogen, C_{1-9}-alkoksy, -N(C_{1-9}-alkyl)$_2$, -NH_2, C_{1-9}-alkanoyl, C_{1-9}-alkoksykarbonyl, C_{1-9}-alkenyloksykarbonyl, karboksyl, aminokarbonyl eller C_{1-9}-alkoksykarbonylamino,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse med formel I som har formelen Ib ifølge krav 12, hvor Z_1, Z_2 og Z_3, uavhengig av hver andre, er hydrogen, trifluormetyl, klor, fluor, brom, alkanoyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, cyklopentyl, etoksy, metoksy eller metyl.

14. Forbindelse med formel I som har formelen Ib ifølge krav 12, hvor R_4 er valgt fra gruppen bestående av 1-(S)-2,3-dihydroksy-propyl, 1-(R)-2,3-dihydroksy-propyl, 2-hydroksy-2-metyl-propyl, 2-hydroksy-etyl og 2-metoksy-etyl.

15. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor R_2 er valgt fra gruppen bestående av lavere alkyl, cyklopentyl, cyklobutyl, cykloheksyl, tetrahydropyranyl eller tetrahydrofuranyl.

16. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er valgt fra gruppen bestående av:
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-N-(5-klor-tiazol-2-yl)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-N-benzotiazol-2-yl-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
((S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid,

(2-{3-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-pyrazol-1-yl}-etyl)-karbaminsyre-tert-butylester,
(S)-3-cyklopentyl-N-(5-fluor-tiazol-2-yl)-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-N-pyrazin-2-yl-propionamid,
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
6-[(S)-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionylamino]-nikotinsyre,
(S)-N-[1-(3-cyano-benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-cyklopentyl-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-((S)-2-metoksy-1-metyl-etoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-(4-benzyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cykloheksyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(tetrahydro-pyran-4-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklobutoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-isopropoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid.
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-cyklopentyloksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-[1-(2-metoksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)- propionamid,
(S)- 3-cyklopentyl-N-(pyrazin-2-yl)-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-propoksy -2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,

(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-tiazol-2-yl-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamid,
3-tert-butoksy-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((S)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl) -1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
6-{(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
(S)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,

(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
6-{(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-nikotinsyre-metylester,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(R)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklopentyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-metoksy-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(2,6-difluor-fenyl)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmetoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1-H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
((S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamid,
6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-{(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre,
(S)-2-[4-(2-klor-6-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-pyrazin-2-yl-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre-metylester,
6-{(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-propionylamino}-nikotinsyre,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(3-klor-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amidhydroklorid,

(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-metoksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamidhydroklorid,
(S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-propionamid,
(2S,4R)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4S)-2-[4-(2,3-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-etoksy-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-klor-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[2-okso-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yloksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(4-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(naftalen-1-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,5-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(S)-2-[4-(2-fluor-5-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-metoksy-etyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-cyklopropyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(3,3,3-trifluor-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-dimetylamino-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(4-metoksy-benzyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(5-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-yl)-eddiksyre allylester,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (3-metoksymetyl-[1,2,4]tiadiazol-5-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [3-(2-okso-propyl)-[1,2,4]tiadiazol-5-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre {1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid,

(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-(2-okso-4-o-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-brom-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre {1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-metyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-3-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyano-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-dimetylamino-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amidhydroklorid,

(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid
(S)-2-[4-(2-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre-etylester,
(3-{(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [5-((S)-1,2-dihydroksy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-3-vinyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[3-(1,2-dihydroksy-etyl)-2-fluor-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-[4-(3-cyklopropyl-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (1-karbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-butyramid,
2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(1-fluor-cyklopentyl)-propionamid,

(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-((R)-2,3-dihyroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
2-[4-(2-klor-3-metoksyfenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-fluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2-okso-oksazolidin-5-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-3-dietylamino-2-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((S)-2,3-dihyrxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cyklobutyl-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(R)-6-[2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionylamino]-nikotinsyre-metylester,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2-amino-3-hydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-fenyl-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-flourofenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2,6-diflourofenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-fluor-fenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(4-flourofenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl-metyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]- N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(2-klorfenyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre (5-klor-tiazol-2-yl)-amid,
([6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-[4R, 6S]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-ylmetyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan-4-yl]-eddiksyre-tert-butylester,
(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre-tert-butylester,

(3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metylpentanoylamino}-pyrazol-1-yl)-3,5-dihydroksy-heksansyre,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-isopropoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(2-metylsulfanyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-tert-butyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(2-propyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,5-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,4-diklor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-benzyloksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(2,3-dimetyl-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(3-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(3-metoksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-m-tolyloksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[2-okso-4-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[4-(6-metyl-pyridin-3-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-propionamid,

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(2-okso-4-fenoksy-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(trans-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(cis-3-metyl-cyklobutyl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4,4-difluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-trifluormetyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4-difluor-butyramid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-hydroksy-butyramid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metylsulfanyl-butyramid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4,4,4-trifluor-butyramid,
3-(2,6-diklor-fenyl)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5,5-trifluor-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-5,5-dimetyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl] amid,
3-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
3-bicyklo[2.2.1]hept-7-yl-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-4-metoksy-butyramid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(3,4-diklor-fenylamino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

(S)-3-cykloheksyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid,
(S)-3-cykloheksyl-2-[4-(etyl-metyl-amino)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,
(S)-3-cyklopentyl-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-(4-isopropylamino-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-propionamid
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(1-metyl-1H-indazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-amino-3-hydroksy-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-4-metyl-2-[4-(2-metyl-benzooksazol-4-yloksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihydroksy-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[4-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[3-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-{4-[2-fluor-3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-4-metyl-pentansyre pyrazin-2-ylamid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,

(2R,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2R,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(2S,4R)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-heksansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(R)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid
eller
(2S,4S)-4-etoksy-2-[4-(3-etoksy-2-fluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
(S)-2-[4-(3-etoksy-2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
2-[4-(2-brom-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionamid,
(S)-2-[4-(2,6-difluor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-N-[1-(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-3-(S)-tetrahydro-pyran-2-yl-propionamid,
2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-3-((1R,3S,4R)-3,4-difluor-cyklopentyl)-N-[1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamid,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, som er
(S)-2-[4-(2-klor-fenoksy)-2-okso-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-4-metyl-pentansyre [1-((R)-2,3-dihydroksy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amid,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

18. Farmasøytisk preparat, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

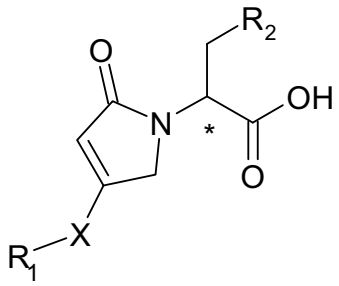
19. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

20. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17 for anvendelse ved behandling av diabetes mellitus.

21. Anvendelse av forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17 for fremstilling av et medikament for behandling av diabetes mellitus.

22. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvilken prosess omfatter

a) omsetning av en forbindelse med formel (VIII)



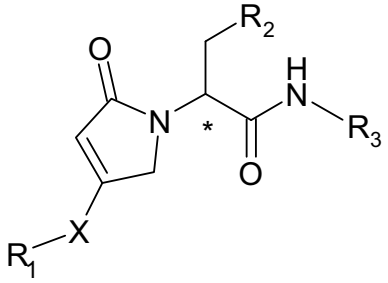
VIII

hvor X, R_1 og R_2 er som definert i krav 1,

med en forbindelse med formel (IX)

$$R_3\text{-}NH_2 \quad \text{(IX)},$$

hvor R_3 er som definert i krav 1, i nærvær av et amid koblingsreagens og en base for å oppnå en forbindelse med formel I



I

,

og, om ønsket, omdannelse av forbindelsen med formel **I** til et farmasøytisk akseptabelt salt.