

**NORGE**(19) NO
(51) Int Cl.**C07D 401/12 (2006.01)**
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)**Patentstyret**

(21)	Oversettelse publisert	2012.05.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.11.30
(86)	Europeisk søknadsnr:	09726601.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.02
(87)	Den europeiske søknads Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	2008.04.04 US 123063 P 2009.01.27 US 206043 P
(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
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA
(72)	Oppfinner	BERGER, Richard, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA CHANG, Lehua, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA EDMONDSON, Scott, D., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA GOBLE, Stephen, D., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA HA, Sookhee, Nicole, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA KAR, Nam, Fung, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA KOPKA, Ihor, E., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA LI, Bing, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA MORRIELLO, Gregori, J., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA MOYES, Chris, R., 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA SHEN, Dong-Ming, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA WANG, Liping, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA ZHU, Cheng, 126 East Lincoln Avenue, Rahway NJ 07065-0907, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Hydroksymetyl-pyrrolidiner som adrenerge beta-3-reseptoragonister
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 185 136 B1, US-A1- 2002 028 835 B1

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Funksjonen til de nedre urinveiene er å lagre og periodisk frigjøre urin. Dette krever orkestrering av lagrings- og miksjonreflekser som involverer mange forskjellige afferente og efferente nervebaner, hvilket fører til modulering av sentrale og perifere neuroeffektor mekanismer, og resulterende koordinert regulering av sympatiske og parasympatiske komponenter av det autonome nervesystemet så vel som somatiske motoriske nervebaner. Disse regulerer proksimalt den kontraktile tilstanden av glatt musklatur i blæren (detrusor) og urinrøret, og tverrstripet muskulatur i urinrørets lukkemuskel.

US 2007/0185136 A1 og US 2002/0028835 A1 beskriver forbindelser for behandling av urininkontinens.

β -Adrenerge reseptorer (β AR) er til stede i glatt muskulatur i detrusor hos en rekke arter, inkludert menneske, rotte, marsvin, kanin, ilder, hund, katt, gris og ikke-human primat. Farmakologiske studier indikerer imidlertid at det er betydelige artsforskjeller i undertyper av reseptoren som medierer relaksasjon av den isolerte detrusor; β 1AR er fremherskende hos katter og marsvin, β 2AR er fremherskende hos kanin, og β 3AR bidrar eller er fremherskende hos hund, rotte, ilder, gris, cynomolgus og human detrusor. Ekspresjon av undertyper av β AR i human detrusor og detrusor fra rotte har blitt undersøkt ved mange forskjellige teknikker, og tilstedeværelse av β 3AR ble bekreftet ved bruk av *in situ* hybridisering og/eller revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR). Samtidig kvantitativ PCR-analyse av β 1AR, β 2AR og β 3AR mRNA i blærevev fra pasienter som gjennomgår radikal cystektomi avslørte en overvekt av β 3AR mRNA (97%, jfr. 1,5% for β 1AR mRNA og 1,4% for β 2AR mRNA). Videre var β 3AR mRNA-ekspresjon ekvivalent i human blære med avløpshindring, og kontroll. Disse data antyder at blæreavløpshindring ("bladder outlet obstruction") ikke fører til nedregulering av β 3AR, eller til endring av β 3AR-mediert relaksasjon av detrusor. β 3AR responsivitet har også blitt sammenlignet i blære strips oppnådd under cystektomi eller enterocystoplastikk fra pasienter ansett å ha normal blærefunksjon, og fra pasienter med detrusor hyporefleksi eller hyperrefleksi. Ingen forskjeller i graden eller potensen av β 3AR agonist-mediert relaksasjon ble observert, i overensstemmelse med ideen om at β 3AR-aktivering er en effektiv metode for å relaksere detrusor ved normale og patogene tilstander.

Funksjonelt bevis til støtte for en viktig rolle for β 3AR ved lagring av urin kommer fra studier *in vivo*. Etter intravenøs administrering til rotter, reduserer den gnager-selektive β 3AR-agonisten CL316243 blæretrykk og i cystometriske studier øker blærekapasitet hvilket fører til forlengelse av miksjonsintervall uten å øke resturinvolum.

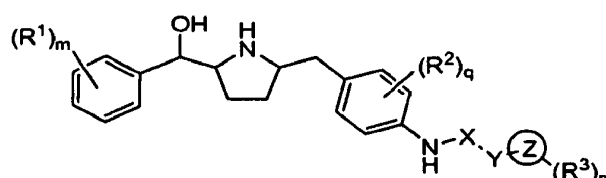
Overaktiv blære er karakterisert ved symptomene økt vannlatingstrang ("urgency"), med eller uten urgeinkontinens, vanligvis forbundet med hyppighet og nokturni. Forekomsten av OAB i USA og Europa har blitt anslått til 16 til 17% hos både kvinner og menn i alderen over 18 år. Overaktiv blære blir oftest klassifisert som idiopatisk, men kan også være sekundær til nevrologisk tilstand, blæreavløpshindring, og andre årsaker. Fra et patofysiologisk perspektiv tyder overaktiv blære symptomkomplekset, spesielt forbundet med urgeinkontinens, på detrusor overaktivitet. Urgency med eller uten inkontinens har blitt vist å virke negativt inn både på sosialt og medisinsk velvære, og representerer en betydelig byrde når det gjelder direkte og indirekte årlige utgifter til helsevesenet. Av vesentlig betydning er det at aktuell nåværende medisinsk behandling for urgency (med eller uten inkontinens) ikke er optimal, ettersom mange pasienter enten ikke oppviser en tilfredsstillende respons på nåværende behandlinger, og/eller ikke er i stand til å tåle nåværende behandlinger (for eksempel, tørr munn forbundet med antikolinerg behandling). Derfor er det behov for nye, veltolererte terapier som effektivt behandler urineringshyppighet, urgency og inkontinens, enten som monoterapi eller i kombinasjon med tilgjengelige terapier. Midler som virker avslappende på glattmuskulatur i blæren, slik som β 3AR-agonister, er forventet å være effektive for behandling av slike urinveislidelser.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår nye β 3AR-agonister, farmasøytiske preparater inneholdende dem, så vel som fremgangsmåter for behandling eller profylakse av lidelser mediert gjennom β 3AR ved anvendelse av slike nye forbindelser.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse beskriver forbindelser med strukturformel Formel I



I

hvor

m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

p er 0, 1 eller 2;

q er 0, 1, 2, 3 eller 4;

t er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5,

X er -CO- eller -SO₂-;

Y er valgt fra gruppen bestående av:

- 5 (1) C₁-C₅ alkandiyl, C₂-C₅ alkendiyl, og C₂-C₅ alkyndiyl, hvori hver av alkandiyl, alkendiyl og alkyndiyl eventuelt er substituert med én til tre grupper uavhengig valgt fra halogen, -OR_a, S(O)_p-C₁-C₃ alkyl;
- (2) -(CR^aR^a)_j-Q-(CR_aR_a)_k hvori j og k er heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2,
- (3) en binding, og
- 10 (4) fenylene eventuelt substituert med én til tre grupper uavhengig valgt fra R¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) fenyl,
- (2) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,
- 15 (3) en benzenring kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring,
- (4) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og
- (5) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra
- 20 oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) C₁-C₅ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer,
- (2) C₃-C₆ sykloalkyl,
- (3) halogen,
- 25 (4) nitro,
- (5) cyano,
- (6) -C(O)R^a,
- (7) -C(O)₂R^a,
- (8) -C(O)NR^aR^b, og
- 30 (9) -QR^b;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av halogen og C₁-C₅ alkyl;

R₃ er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra halogen, -OR^a, -CO₂R_a og -CONR_aR_b,

(2) $-(\text{CH}_2)_t$ -fenyl eller $-(\text{CH}_2)_t$ -O-fenyl, og hvori nevnte fenyl i hver er eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, C_1 - C_5 -alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og $-\text{OR}^a$,

(3) okso,

5 (4) tiokso,

(5) halogen,

(6) $-\text{CN}$,

(7) C_3 - C_6 sykloalkyl,

10 (8) $-(\text{CH}_2)_t$ -heterosyklisk ring eller $-(\text{CH}_2)_t$ -O-heterosyklisk ring, og hvori den heterosykliske ringen i hver er en 5- eller 6-leddet ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt kondensert i orto-posisjon til en benzenring, og eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, C_1 - C_5 -alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og $-\text{OR}^a$,

15 (9) $-\text{OR}^a$,

(10) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,

(11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,

(12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,

(12) $-\text{NR}^a\text{R}^b$,

20 (13) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,

(14) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, og

(15) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer;

25 R^b er valgt fra gruppen bestående av:

(1) hydrogen,

(2) C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper valgt fra gruppen bestående av:

(a) hydroksy,

30 (b) halogen,

(c) $-\text{CO}_2\text{R}^a$

(d) $-\text{S}(\text{O})_p$ - C_1 - C_3 alkyl;

(e) C_3 - C_8 -sykloalkyl,

(f) C_1 - C_6 -alkoksy eventuelt substituert med 1 til 5 halogener, og

(g) fenyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra halogen, nitro, $-NR^aR^a$, trifluormetyl, trifluormetoksy, C_1 - C_5 alkyl og $-OR^a$,

(3) C_3 - C_8 sykloalkyl, og

(4) fenyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper valgt fra gruppen bestående av:

(a) halogen,

(b) nitro,

(c) $-NR^aR^a$,

(d) $-OH$,

(e) C_1 - C_6 -alkoksy eventuelt substituert med 1 til 5 halogener,

(f) $-S(O)_p$ - C_1 - C_6 -alkyl; og

(g) C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med opptil 5 grupper valgt fra hydroksy, halogen, trifluormetyl, cyano, $-CO_2R^a$, C_3 - C_8 sykloalkyl, og

$-QR^c$; R^c er valgt fra gruppen bestående av:

(1) Z eventuelt substituert med opptil 5 grupper valgt fra halogen, trifluormetyl, cyano, C_1 - C_5 alkyl og C_1 - C_5 alkoksy, og

(2) C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra

(1) $-N(R^a)-$,

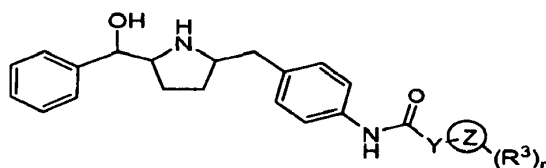
(2) $-O-$, og

(3) $-S(O)_p-$; eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I én utførelsesform av forbindelsene ifølge Formel I er forbindelser med Formel

Ia:



Ia

hvor Y, Z, R^3 og n er som definert under Formel 1.

I én utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvor Y er metylen, $-CH(CH_3)-$ eller en binding. I én undergruppe derav er Y metylen. I en annen undergruppe derav er Y en binding.

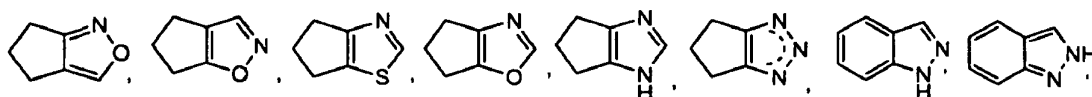
I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvor Y er fenylene.

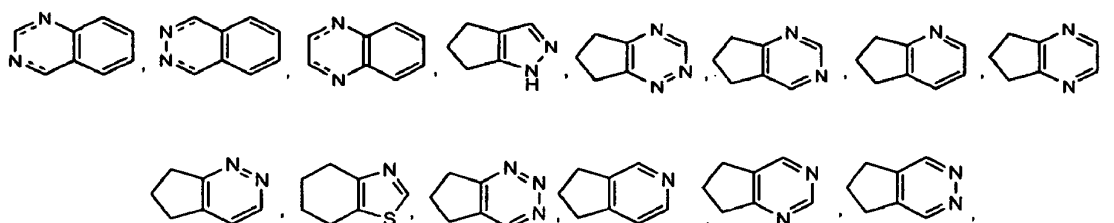
I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvor Z er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) en 5-leddet heterosyklisk ring som har ett nitrogenatom og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen og svovel,
 (2) en 6-leddet heterosyklisk ring med 1, 2 eller 3 nitrogenatomer, eller 1 nitrogenatom og ett oksygen eller svovelatom, og
 (3) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og
 (4) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring.

I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvori Z er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen. I én undergruppe er Z en 5-leddet heterosyklisk ring med ett nitrogenatom og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S. I en annen undergruppe er Z en 6-leddet heterosyklisk ring med 1, 2 eller 3 nitrogenatomer, eller 1 nitrogenatom og et oksygen eller svovelatom. I enda en annen undergruppe er Z valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, oksazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, triazolyl (inkludert 1,2,4-triazolyl og 1,2,3-triazolyl), tetrazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, pyrazinyl, dihydropyrazinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl og oksadiazolyl (inkludert 1,2,4-oksadiazolyl og 1,2,5-oksadiazolyl). I én undergruppe av denne utførelsesformen er Y metylen. I en annen undergruppe av denne utførelsesformen er Y en binding.

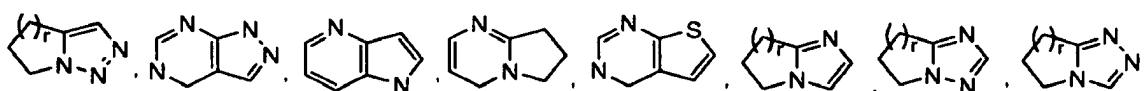
I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvori Z er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C₅-C₁₀-karbosyklisk ring. I én undergruppe har den karbosykliske ringen 5 eller 6 karbonatomer. I en annen undergruppe er den heterosykliske ringen enten en 5-leddet heterosyklisk ring med ett nitrogenatom og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eller en 6-leddet heterosyklisk ring med 1, 2 eller 3 nitrogenatomer, eller 1 nitrogenatom og et oksygen eller svovelatom, og den karbosykliske ringen har 5 eller 6 karbonatomer. I enda en annen undergruppe er Z valgt fra gruppen bestående av: indolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, kromenyl, benzotriazolyl,



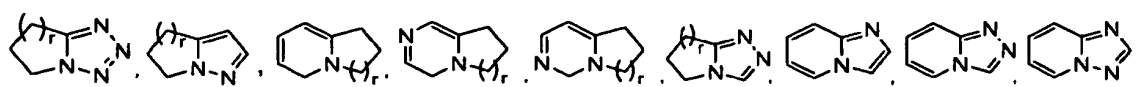


5 hvor den stiplede bindingen "----" betyr en enkelt- eller dobbeltbinding, som er i overensstemmelse med valensreglene for ringatomer. I én undergruppe av denne utførelsesformen er Y metylen. I en annen undergruppe av denne utførelsesformen er Y en binding.

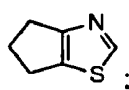
I en annen utførelsesform ifølge Formlene I og Ia er forbindelser hvori Z er en
 10 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen. I én undergruppe har den kondenserte ringen 2 til 5 heteroatomer, av hvilke minst ett er nitrogen. I en annen undergruppe har den kondenserte ringen 2 til 4 nitrogenatomer og ingen andre
 15 heteroatomer. I enda en annen undergruppe har den kondenserte ringen ett oksygen eller svovelatom, og 1 til 3 nitrogenatomer. I enda en annen undergruppe er Z valgt fra gruppen bestående av



20



og



og hvori r er 1 eller 2. I én undergruppe av denne utførelsesformen er Y metylen. I en
 25 annen undergruppe av denne utførelsesformen er Y en binding.

I forbindelser med Formlene I og Ia omfatter eksempler på R^3 (når n ikke er 0), men er ikke begrenset til, $-NR^aR^a$, C_1 - C_6 -alkyl eventuelt substituert med halogen eller $-OR^a$, $-OR^a$, C_3 - C_6 sykloalkyl, fenyl eventuelt substituert med halogen, benzyl, pyridyl, pyrrolyl, tiazolyl, okso, halogen, cyano, eventuelt halo-substituert C_1 - C_6 alkanoyl, (C_1 - C_6 alkyl)NHC(O)NH-, og $-C(O)NR^aR^a$. Nærmere bestemte eksempler på R^3 omfatter
 30 metyl, etyl, propyl, isopropyl, trifluormetyl, okso, fluor, klor, pyridyl og pyrrolyl.

I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser hvori R^3 er valgt fra gruppen bestående av:

(1) C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra halogen, -OR^a, -CO₂R^a, og -CONR^aR^b,

(2) okso,

(3) halogen,

5 (4) -OR^a,

(5) -C(O)R^a,

(6) -C(O)NR^aR^b, og

(7) -NR^aR^b;

hvor R^a og R^b er som definert ovenfor.

10 I én undergruppe av denne utførelsesformen er R³ valgt fra gruppen bestående av:

(1) C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra halogen, -OR^a, -CO₂R^a, og -CONRaRb,

(2) okso,

15 (3) halogen, og

(4) -NR^aR^b;

hvor hver av R^a og R^b er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₆-alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer.

I en annen undergruppe av denne utførelsesformen er R³ valgt fra gruppen
20 bestående av:

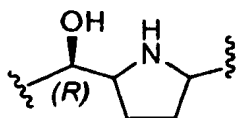
(1) C₁-C₆ alkyl,

(2) okso, og

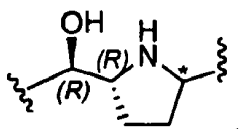
(3)-NH₂.

I en annen undergruppe av denne utførelsesformen er R³ metyl eller etyl. I en
25 annen undergruppe er R³ okso. I enda en annen undergruppe er R³ -NH₂.

I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser med den angitte stereokonfigurasjonen ved det indikerte kirale senteret:



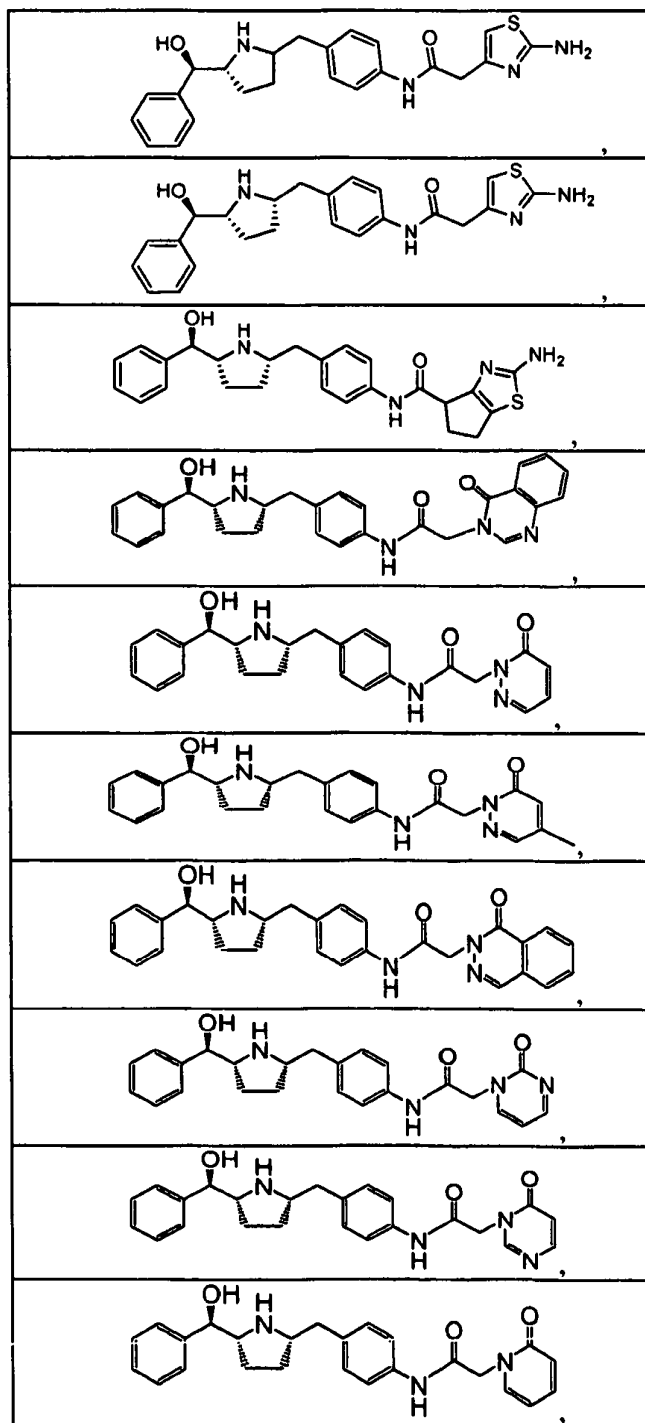
I en annen utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser som har den
30 angitte stereokonfigurasjonen ved de indikerte kirale sentra, hvor det kirale senteret markert med en stjerne, er R eller S:

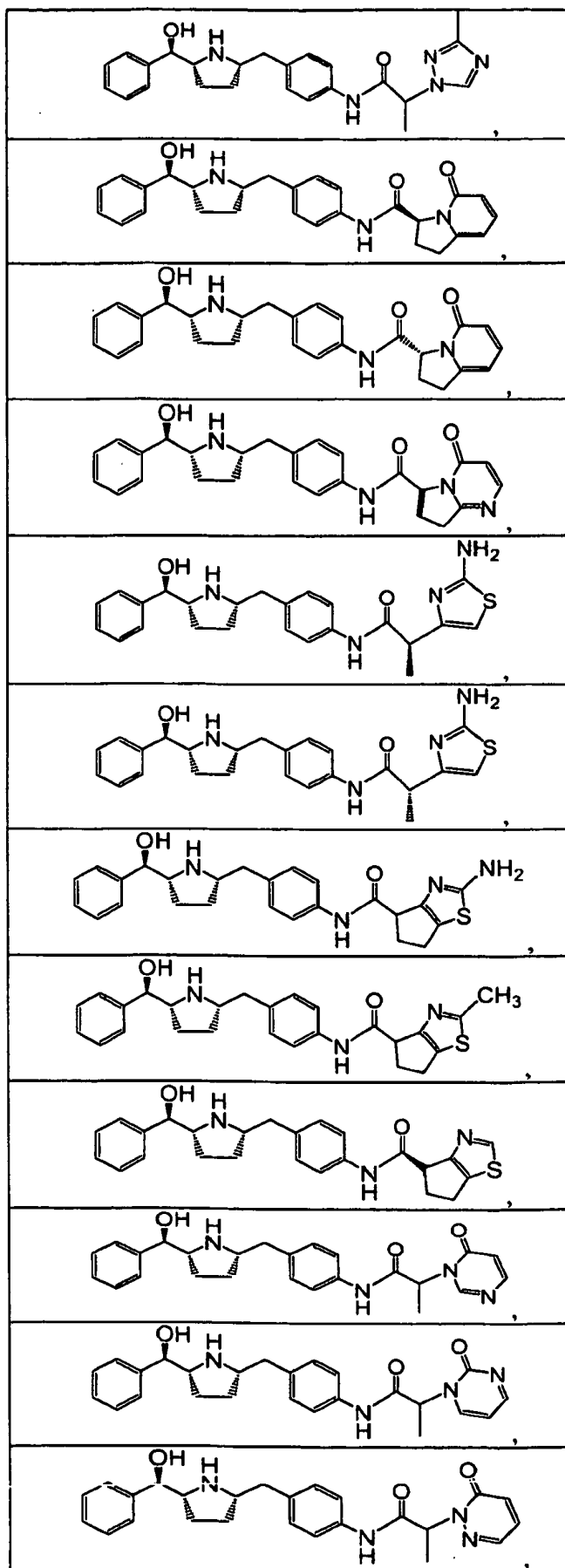


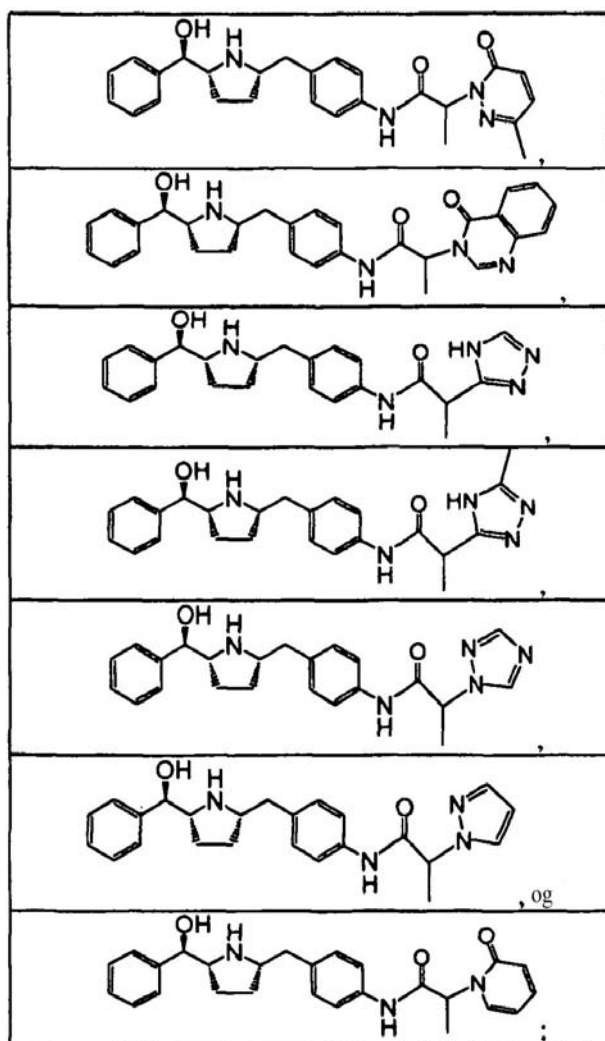
I én undergruppe er konfigurasjonen ved det kirale senteret markert med en stjerne S.

I én utførelsesform av Formlene I og Ia er forbindelser som beskrevet i Eksemplene I - 313 nedenfor.

- 5 I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge Formlene I eller Ia valgt fra gruppen bestående av:

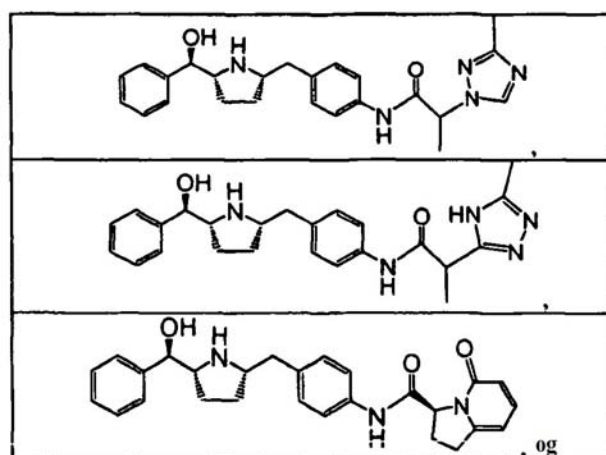


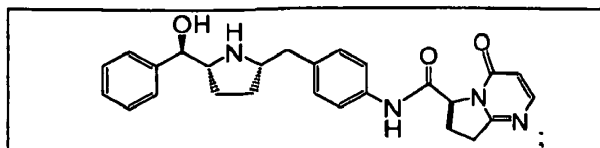




eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav.

5 I enda en annen utførelsesform er forbindelsen valgt fra gruppen bestående av:





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav.

- 5 Som anvendt heri skal "alkyl" omfatte både forgrenede og rettkjedete mettede alifatiske hydrokarbon-grupper som har det angitte antall av karbonatomer, f.eks., metyl (Me), etyl (Et), n-propyl (Pr), n-butyl (Bu), n-pentyl, n-heksyl, og isomerer derav slik som isopropyl (i-Pr), isobutyl (i-Bu), secbutyl (s-Bu), *tert*-butyl (t-Bu), isopentyl, isoheksyl og lignende. "Sykloalkyl" betyr en monosyklisk mettet karbosyklisk ring, som har det angitte antall karbonatomer, f.eks., 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer. Eksempler på sykloalkyl omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl.

Betegnelsen "alkandiyl" refererer til et rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal som har det angitte antall av karbonatomer. "Alkendiyl" og "alkyendiyl" refererer til rettkjedete eller forgrenede, umettede divalente hydrokarbonradikaler. En "alkendiyl" er karakterisert ved en karbon-karbon dobbeltbinding og en 15 "alkyendiyl" er karakterisert ved en karbon-karbon trippelbinding. Eksempler på "alkandiyl" omfatter, men er ikke begrenset til, metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), 1,1-etandiyl (-CH(CH₃)-), 1,2-propandiyl (-CH(CH₃)CH₂-), 2-metyl-1,1-propandiyl (-CH[C(CH₃)₂]-); eksempler på "alkendiyl" omfatter, men er ikke begrenset til, 1,1-etendiyl (-C(=CH₂)-), 1,2-etendiyl (-CH=CH-), og 2-propen-1,1-diyl (-CH(CH=CH₂)-); 20 eksempler på "alkyendiyl" omfatter, men er ikke begrenset til, 1,2-etyndiyl (-C≡C-) og 3-butyln-1,1-diyl (-CH(CH₂C≡CH)-). Eksempel på et halogen-substituert alkandiyl er -C(CH₃)(F)-.

Betegnelsen "eventuelt substituert" betyr "usubstituert eller substituert," og 25 derfor omfatter de generiske strukturformlene beskrevet heri forbindelser inneholdende den spesifiserte valgfrie substituenten så vel som forbindelser som ikke inneholder den valgfrie substituenten. Hver variabel er uavhengig definert hver gang den forekommer innenfor definisjonene for den generiske strukturformelen.

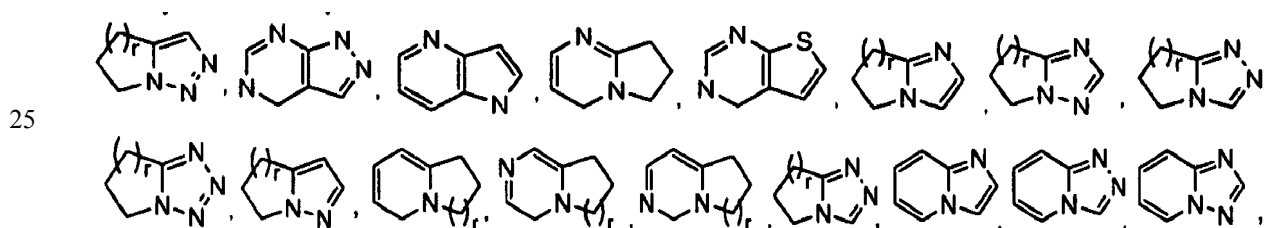
Betegnelsene "halo" eller "halogen" er ment å omfatte fluor, klor, brom og jod, 30 dersom ikke angitt på annen måte. Fluor og klor er foretrukket.

Betegnelsene "karbosyklisk" eller "karbosyklisk ring" refererer til mettet, delvis umettet og aromatiske ringer med kun karbonatomer i ringen. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheksadienyl, og fenyl. Betegnelsen "aryl" refererer til en 35 aromatisk karbosyklisk ring. Innenfor definisjonen av Z omfatter betegnelsen "en benzenring kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring", men er ikke begrenset til,

naftyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl, benzosyklohepten, tetrahydrobenzosyklohepten, og lignende; foretrukket er benzen kondensert til en C₅-C₆ karbosyklisk ring. En slik kondensert ring kan være bundet til resten av molekylet gjennom et karbonatom i den ene eller andre ringen.

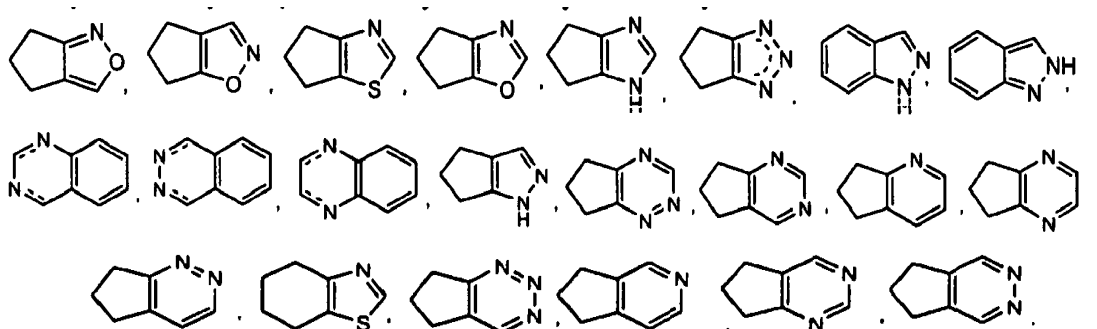
- 5 Betegnelse "heterosyklisk" eller "heterosyklisk ring" refererer til mettet, delvis umettet og aromatiske ringer som har minst ett heteroatom i ringen og minst ett karbonatom i ringen; den heterosyklisk ringen kan være bundet til resten av molekylet gjennom et karbonatom i ringen eller et nitrogenatom i ringen. Betegnelsene "heteroaryl" eller "heteroaromatisk" refererer til en aromatisk heterosyklisk ring.
- 10 Innenfor definisjonen av Z omfatter betegnelsen "en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen", men er ikke begrenset til, pyrrolyl, tienyl, furanyl, imidazoly, pyrazoly, oksazoly, isoksazoly, tiazoly, isotiazoly, triazoly, tetrazoly, oksadiazoly, tiadiazoly, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, pyridiny, dihydropyridiny, tetrahydropyridiny, pyrimidiny,
- 15 dihydropyrimidiny, tetrahydropyrimidiny, pyraziny, dihydropyraziny, tetrahydro-pyraziny, pyridaziny, dihydropyridaziny, tetrahydropyridaziny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, pyranly, dihydropyranly, tetrahydropyranly og lignende.

- Innenfor definisjonen av Z omfatter betegnelsen "en 5- eller 6-leddet hetero-syklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen
- 20 kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen", men er ikke begrenset til, naftyridiny, dihydro-naftyridiny, tetrahydronaftylyridiny, imidazopyridiny, pteridiny, puriny, kinoliziny, indoliziny, tetrahydrokinoliziny, tetrahydroindoliziny,



- hvor r er 1 eller 2. Slike kondenserte ringer kan være bundet til resten av molekylet gjennom et karbonatom eller et nitrogenatom i den ene eller andre ringen. For å unngå
- 30 tvil omfatter betegnelsen "en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen" som anvendt heri forbindelser som har kun ett nitrogen som det eneste heteroatomet når nitrogenet er lokalisert ved brohodet.

Innenfor definisjonen for Z omfatter betegnelsen "en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring", men er ikke begrenset til, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, 5 benzisoksazolyl, benztiazolyl, benzisotiazolyl, kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalinyl, kinazolinyl, cinnolinyl, indazolyl, tetrahydrokinolinyl, tetrahydroindazolyl, dihydroindazolyl, chromenyl, chromanyl,



En slik kondensert ring kan være bundet til resten av molekylet gjennom et karbonatom eller et nitrogenatom i den ene eller andre ringen.

For betegnelsene (R¹)_m, (R²)_q, (R³)_n, så vel som hvilke som helst andre lignende betegnelser, er, når m eller q eller n er 0, så er R¹, R² eller R³ hydrogen; når m, q eller n er større enn 1, så er hver forekomst av R¹, R² eller R³ uavhengig valgt fra andre forekomster av henholdsvis R¹, R² eller R³. For eksempel, når n er 2, kan de to R³-substituentene være like eller forskjellige.

Optiske isomerer - Diastereomerer - Geometriske isomerer - Tautomerer

Forbindelser beskrevet heri kan inneholde et asymmetrisk senter og kan følgelig eksistere som enantiomerer. Når forbindelsene ifølge oppfinnelsen har to eller flere asymmetriske sentrer kan de i tillegg eksistere som diastereomerer. Når bindinger til det kirale karboner er tegnet som rette linjer i Formlene ifølge oppfinnelsen, er det forstått at både (R) og (S) konfigurasjonene av det kirale karbonet, og følgelig begge enantiomerer og blandinger derav, er omfattet innenfor Formlene. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle slike mulige stereoisomerer som hovedsakelig rene oppløste enantiomerer, racemiske blandinger derav, så vel som blandinger av diastereomer. De ovennevnte Formlene I og Ia er vist uten en bestemt stereokjemi ved visse posisjoner. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle stereoisomerer av Formlene I og Ia og farmasøytisk akseptable salter derav.

Diastereoisomere par av enantiomerer kan separeres ved, for eksempel, fraksjonert krystallisasjon fra et egnet oppløsningsmiddel, og paret av enantiomer som

følgelig oppnås kan separeres til individuelle stereoisomerer ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved bruk av en optisk aktiv syre eller base som et resolveringsmiddel eller i en kiral HPLC-kolonne. Videre kan hvilken som helst enantiomer eller diastereomer av en forbindelse med generell Formel I eller Ia oppnås ved stereospesifikk syntese ved bruk av optisk rene utgangsmaterialer eller reagenser med kjent konfigurasjon.

Når forbindelser beskrevet heri inneholder olefiniske dobbeltbindinger er, dersom ikke annerledes angitt, slike dobbeltbindinger ment å omfatte både E og Z geometriske isomerer.

Noen av forbindelsene beskrevet heri kan eksistere med ulike punkter for binding av hydrogen, referert til som tautomerer. For eksempel kan forbindelser som omfatter karbonyl $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ grupper (ketoformer) gjennomgå tautomerisering for å danne hydroksyl $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ grupper (enolformer). Både keto- og enolformer, individuelt så vel som blandinger derav, er omfattet innenfor omfanget av foreliggende foreliggende oppfinnelse.

Salter

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer. Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er syre, kan dens korresponderende salt hensiktsmessig fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser, inkludert uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra slike uorganiske baser omfatter aluminum-, ammonium-, kalsium-, toverdige og treverdige kobber-, jern(II)salter, jern(III)salter, litium, magnesium, mangan(II)- og mangan(III)-, kalium, natrium, sink og lignende salter. Foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable organiske ikke-toksiske baser omfatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer avledet fra både naturlige forekommende og syntetiske kilder. Farmasøytisk akseptable organiske ikke-toksiske baser fra hvilke salter kan dannes omfatter, for eksempel, arginin, betain, koffein, kolin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminøetanol, 2-dimetylaminøetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, disykloheksylamin, lysin, metylglucamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyamin-resiner, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende.

Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er basisk kan dens korresponderende salt hensiktsmessig fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske uorganiske og organiske syrer. Slike syrer omfatter, for eksempel, eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre,

glukonsyre, glutaminsyre, hydrobromsyre, saltsyre, isetionic syre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, mucinsyre, salpetersyre, pamosyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre og lignende. Foretrukket er sitronsyre, hydrobromsyre, saltsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre og vinsyre.

Solvater

Foreliggende oppfinnelse omfatter innenfor sitt omfang solvater av forbindelser ifølge Formlene I og Ia. Som anvendt heri refererer betegnelsen "solvat" til et kompleks av variabel støkiometri dannet av et stoff i løsning (dvs., en forbindelse ifølge Formel I eller Ia) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et løsningsmiddel som ikke interfererer med den biologiske aktiviteten av det løste stoffet. Eksempler på løsningsmidler omfatter, men er ikke begrenset til vann, etanol og eddiksyre. Når løsningsmidlet er vann, er solvatet kjent som hydrat; hydrater omfatter, men er ikke begrenset til, hemi-, mono, seskvi-, di- og trihydrater.

Anvendelser

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er potente agonister av β 3-adrenoseptoren, og er som sådan anvendelige ved behandling eller forebygging av sykdommer, lidelser eller tilstander mediert ved aktivering av β 3-adrenoseptor. Følgelig tilveiebringer ett aspekt av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandling, kontroll eller forebygging av slike sykdommer, lidelser eller tilstander hos et pattedyr som omfatter å administrere til slikt pattedyr en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge Formel I eller Ia. Betegnelsen "pattedyr" omfatter mennesker og ikke-humane dyr slik som hunder og katter og lignende. Sykdommene, lidelsene eller tilstandene for hvilke forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige for behandling eller forebygging omfatter, men er ikke begrenset til, (1) overaktiv blære, (2) urininkontinens, (3) urge urininkontinens, (4) økt vannlatingstrang ("urgency"), (5) diabetes mellitus, (6) hyperglykemi, (7) fedme, (8) hyperlipidemi, (9) hypertriglyseridemi, (10) hyperkolesterolemi, (11) aterosklerose av koronar-, cerebrovaskulær og perifere arterier, (12) gastrointestinale lidelser omfattende peptid magesår, øsofagitt, gastritt og duodenitt, (inkludert den indusert av H. pylori), intestinal ulcerasjon (inkludert inflammatorisk tarmsykdom, ulcerøs colitt, Crohns sykdom og proktitt) og gastrointestinal ulcerasjon, (13) neurogen inflammasjon i luftveiene, inkludert hoste, astma, (14) depresjon, (15) prostatasykdommer slik som benign prostatahyperplasi, (16) irritabel tarmsyndrom og andre lidelser som fordrer redusert tarmmotilitet, (17) diabetisk retinopati, (18) prematur fødsel, og (19)-forhøyet intraokulært trykk og glaukom.

Hvilken som helst administreringsvei kan anvendes for å gi et pattedyr, spesielt et menneske en effektiv dose av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel kan oral, rektal, topisk, parenteral, okulær, pulmonal, nasal, og lignende anvendes. Doseringsformer omfatter tabletter, sugetabletter, dispersjoner, suspensjoner, oppløsninger, kapsler, kremer, salver, aerosoler og lignende. Foretrukket blir forbindelser ifølge Formlene I og Ia administrert oralt.

Den effektive dosen av aktiv bestanddel anvendt kan variere avhengig av den bestemte forbindelsen anvendt, metoden for administrering, tilstanden som behandles og alvorlighetsgraden av tilstanden som behandles. Slike doser kan lett fastslås av fagfolk på området.

Ved behandling av overaktiv blære (OAB) sammen med andre anti-OAB-midler, eller alene, oppnås generelt tilfredsstillende resultater når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved en daglig dosering på fra 0,01 milligram til ca. 100 milligram per kilo kroppsvekt av dyret, foretrukket gitt i en enkelt dose eller i oppdelte doser to til seks ganger per dag, eller i en form som gir vedvarende frigjøring. I tilfelle av et voksent menneske på 70 kg, vil den totale daglige dosen generelt være fra ca. 0,7 milligram til ca. 3500 milligram, eller nærmere bestemt, fra ca. 0,7 milligram til ca. 2000 milligram. Dette doseregimet kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons.

Ved behandling av fedme, i forbindelse med diabetes og/eller hyperglykemi, eller alene, oppnås generelt tilfredsstillende resultater når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved en daglig dosering på fra 0,01 milligram til ca. 100 milligram per kilo kroppsvekt av dyret, foretrukket gitt i en enkelt dose eller i oppdelte doser to til seks ganger per dag, eller i en form som gir vedvarende frigjøring. I tilfelle av et voksent menneske på 70 kg, vil den totale daglige dosen generelt være fra ca. 0,7 milligram til ca. 3500 milligram. Dette doseregimet kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons.

Ved behandling av diabetes mellitus og/eller hyperglykemi, så vel som andre sykdommer eller lidelser for hvilke forbindelser ifølge Formlene I og Ia er anvendelige, oppnås generelt tilfredsstillende resultater når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved en daglig dosering på fra ca. 0,001 milligram til ca. 100 milligram per kilo kroppsvekt av dyret, foretrukket gitt i en enkelt dose eller i oppdelte doser to til seks ganger per dag, eller i en form som gir vedvarende frigjøring. I tilfelle av et voksent menneske på 70 kg, vil den totale daglige dosen generelt være fra ca. 0,07 milligram til ca. 350 milligram. Dette doseregimet kan justeres for å gi optimal terapeutisk respons.

I én utførelsesform blir en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt ved fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en sykdom eller lidelse mediert ved aktivering av β 3-adrenoseptor.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse ifølge Formel I eller Formel Ia og en farmasøytisk akseptabel bærer. De farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse med Formel I eller Ia som en aktiv bestanddel eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og kan også inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre terapeutiske bestanddeler. Betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer inkludert uorganiske baser eller syrer og organiske baser eller syrer.

Preparatene omfatter preparater egnet for oral, intravesikal, rektal, topisk, parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær og intravenøs), okulær (oftalmisk), via lunge (nasal eller bukkal inhalasjon), eller nasal administrering, selv om den mest egnede administreringsveien i ethvert gitt tilfelle vil avhenge av karakteren og alvorlighetsgraden av tilstandene som behandles og på karakteren av den aktive bestanddelen. De kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseringsform og fremstilles ved hvilke som helst metoder velkjente innen det farmasøytiske området.

Ved praktisk anvendelse kan forbindelsene ifølge Formlene I og Ia kombineres som den aktive bestanddelen i grundig blanding med en farmasøytisk bærer i henhold til konvensjonelle farmasøytiske formuleringsteknikker. Bæreren kan ha mange forskjellige former avhengig av formen av preparatet ønsket for administrering, f.eks., oral eller parenteral (inkludert intravenøs). Ved fremstilling av preparatene for oral doseringsform, kan hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske medier anvendes, slik som, for eksempel, vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, konserveringsmidler, fargestoffer og lignende i tilfelle av orale flytende preparater, slik som, for eksempel, suspensjoner, eliksirer og oppløsninger; eller bærere slik som stivelser, sukker, mikrokrySTALLinsk cellulose, fortynningsmidler, granuleringsmidler, glattemidler, bindemidler, desintegrasjonsmidler og lignende i tilfelle av orale faste preparater slik som, for eksempel, pulvere, harde og myke kapsler og tabletter, hvor de faste orale preparatene er foretrukket fremfor de flytende preparatene.

På grunn av deres enkle administrering representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere selvsagt foretrekkes. Om ønsket kan tabletter drasjeres ved standard vandige eller ikke-vandige teknikker. Slike blandinger og preparater skulle inneholde minst 0,1 prosent aktiv forbindelse. Prosentandelen av aktiv forbindelse i disse blandinger kan, selvsagt, varieres og kan hensiktsmessig være mellom ca. 2 prosent til ca. 60 prosent av

vekten av enheten. Mengden av aktiv forbindelse i slike terapeutisk anvendelige preparater er slik at en effektiv dose vil oppnås. De aktive forbindelsene kan også administreres intranasalt som, for eksempel, væskedråper eller spray.

Tablettene, pillene, kapslene, og lignende kan også inneholde et bindemiddel
5 slik som tragant gummi, akasie, maisstivelse eller gelatin; hjelpestoffer slik som dikalsiumfosfat; et desintegrasjonsmiddel slik som maisstivelse, potetstivelse, alginsyre; et glattemiddel slik som magnesiumstearat; og et søtningsstoff slik som sukrose, laktose eller sakkarin. Når en doseringsenhetsform er en kapsel kan den inneholde, i tillegg til materialer av ovennevnte type, en flytende bærer slik som en fet
10 olje.

Ulike andre materialer kan også være til stede som drasjeringer eller for å modifisere den fysiske formen av doseringsenheten. For eksempel kan tabletter drasjeres med skjellakk, sukker eller begge deler. En sirup eller eliksir kan inneholde, i tillegg til den aktive bestanddelen, sukrose som et søtningsstoff, metyl og
15 propylparabener som konserveringsmidler, et fargestoff og et smaksstoff slik som kirsebær eller appelsinaroma.

Forbindelser med Formlene I og Ia kan også administreres parenteralt. Oppløsninger eller suspensjoner av disse aktive forbindelsene kan fremstilles i vann hensiktsmessig blandet med en surfaktant slik som hydroksy-propylcellulose.
20 Dispersjoner kan også fremstilles i glyserol, flytende polyetylenglykoler og blandinger derav i oljer. Under vanlige betingelser for lagring og anvendelse, inneholder disse preparatene et konserveringsmiddel for å forhindre vekst av mikroorganismer.

De farmasøytiske formene egnet for injiserbar anvendelse omfatter sterile vandige oppløsninger eller dispersjoner og sterile pulvere for ekstemporær fremstilling
25 av sterile injiserbare oppløsninger eller dispersjoner. I alle tilfeller må formen være steril og må være flytende i den grad at de er lett sprøytbare. Den må være stabil under betingelsene for fremstilling og lagring og må beskyttes mot den kontaminerende virkning av mikroorganismer slik som bakterier og sopp. Bæreren kan være et løsningsmiddel eller dispersjonsmedium inneholdende, for eksempel, vann, etanol,
30 polyol (f.eks. glyserol, propylenglykol og flytende polyetylenglykol), passende blandinger derav, og vegetabilske oljer.

Forbindelser ifølge Formlene I og Ia kan anvendes i kombinasjon med andre medikamenter som blir anvendt ved behandling/forebygging/hemming eller forbedring av sykdommene eller tilstandene for hvilke forbindelser ifølge Formlene I og Ia er
35 anvendelige. Slike andre medikamenter kan administreres, ved en administreringsvei og i en mengde vanlig anvendt derfor, samtidig eller sekvensielt med en forbindelse ifølge Formel I eller Ia. Når en forbindelse ifølge Formel I eller Ia anvendes samtidig med ett eller flere andre medikamenter, er en farmasøytisk enhetsdoseringsform

inneholdende slike andre medikamenter i tillegg til forbindelsen med Formel I eller Ia foretrukket. Følgelig omfatter de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse de som også inneholder én eller flere andre aktive bestanddeler, i tillegg til en forbindelse med Formel I eller Ia. Eksempler på andre aktive bestanddeler som kan
 5 kombineres med en forbindelse ifølge Formel I eller Ia, enten administrert separat eller i samme farmasøytiske preparater, omfatter, men er ikke begrenset til:

(a) medikamenter mot overaktiv blære omfattende (i) muscarinreseptor-antagonister (f.eks. tolterodin, oksybutynin inkludert S-oksybutynin, hyoscyamin, propantelin, propiverin, trospium inkludert trospiumklorid,
 10 solifenacin, darifenacin, imidafenacin, fesoterodin, temiverine, SVT-40776, 202405 ved GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179, og andre antikolinerge midler. Se, for eksempel, US 5,382,600; US 3,176,019; US 3,480,626; US 4,564,621; US 5,096,890; US 6,017,927; US 6,174,896; US 5,036,098; US 5,932,607; US 6,713,464; US 6,858,650; og DD 106643. Se også, US
 15 6,103,747; US 6,630,162; US 6,770,295; US 6,911,217; US 5,164,190; US 5,601,839; US 5,834,010; US 6,743,441; WO2002000652; WO200400414853. Som det vil forstås av fagfolk på området, kan disse medikamentene administreres oralt eller topisk i standard form eller form med vedvarende frigjøring, slik som tolterodine med vedvarende frigjøring, oksybutynin med
 20 vedvarende frigjøring og transdermal oksybutynin), (ii) NK-1 eller NK-2 antagonister (f.eks. aprepitant, cizolirtine, forbindelser beskrevet i WO2005/073191, WO2005/032464, og andre rapporterte NK-1 antagonister), (iii) alfa adrenerg reseptor-antagonister (f.eks. alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin, og andre), (iv) kaliumkanalåpnere (f.eks. cromakalim,
 25 pinacidil, og andre), (v) vanilloider og andre afferent-nerve modulatorer - agonister og antagonister (f.eks. capsaicin, resiniferatoksin, og andre), (vi) dopamin D1 reseptoragonister (f.eks. pergolinde), (vii) serotonerge og/eller noradrenalin-reopptak-hemmere (f.eks. duloksetin), (viii) inhibering av acetylkolin-frigjøring ved nevromuskulær overgang (f.eks. botulinumtoksin),
 30 (ix) kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, nifedipin, verapamil, og andre), (x) hemmere av prostaglandin-syntese (f.eks. flurbiprofen), (xi) gammaamino-smørsyre-reseptor-antagonister (f.eks. baklofen), (xii) vaginale østrogen-preparater (xiii) selektive hemmere av noradrenalin-reopptak, (xiv) 5-HT_{2C} agonister, (xv) spenningsstyrt natriumkanalblokker, (xvi) P2X purinerg reseptor
 35 antagonister (f.eks. P2X1 eller P2X3 antagonister), (xvii) PAR2 hemmere, (xviii) fosfodiesterasehemmere (f.eks. PDE1, PDE4, og PDE5 hemmere); og (xix) ATP-sensitive kaliumkanalåpnere,

(b) insulin sensibiliserer inkludert (i) PPAR γ -agonister slik som glitazonene (f.eks. troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 og lignende), og forbindelser beskrevet i WO97/27857, 97/28115 97/28137 og 97/27847;

(ii) biguanider slik som metformin og fenformin;

5 (c) insulin eller insulin mimetika;

(d) sulfonylurea slik som tolbutamid og glipizid;

(e) α -glukosidasehemmere (slik som acarbose),

(f) kolesterolsenkende midler slik som (i) HMG-CoA reduktasehemmere (lovastatin, simvastatin og pravastatin, fluvastatin, atorvastatin og ander statiner), (ii) sequestranter (kolestyramin, kolestipol og et dialkylaminoalkyl derivater av et kryssbundet dekstran), (ii) nikotinyllalkohol nikotinsyre eller et salt derav, (iii) proliferator-aktivater reseptor a agonister slik som fenofibrinsyre-derivater (gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat og benza-fibrat), (iv) hemmere av kolesterolabsorpsjon for eksempel beta-sitosterol og ezetimibe, og
10 (acyl CoA:kolesterol acyltransferase) inhibitorer for eksempel melinamid, (v) probukol, (vi) vitamin E, og (vii) thyromimetika;

(g) PPA R δ -agonister slik som de beskrevet i WO97/28149;

(h) anti-fedme forbindelser slik som fenfluramin, dexfenfluramin, fentermin, sibutramin, orlistat og andre β_3 adrenerge reseptor-agonister;

20 (i) spiseatferd-modifiserende midler slik som neuropeptid Y-antagonister (f.eks. neuropeptid Y5) slik som de beskrevet i WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 og WO 97/20823;

(j) PPAR α -agonister slik som beskrevet i WO 97/36579 ved Glaxo;

(k) PPAR γ -antagonister som beskrevet i WO97/10813; og

25 (l) serotoninreopptakshemmere slik som fluoxetin og sertralin.

I én utførelsesform blir en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og et andre aktivt middel som beskrevet ovenfor anvendt ved fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en sykdom eller lidelse mediert av aktivering av β_3 -adrenoceptor.

30 Forbindelsene med Formel I og Ia ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene ifølge de følgende skjemaene og eksemplene ved bruk av egnede materialer, og er ytterligere eksemplifisert ved de følgende spesifikke eksemplene. Videre kan fagfolk på området, ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet heri, enkelt fremstille ytterligere forbindelser i henhold til
35 foreliggende oppfinnelse heri. Forbindelsene illustrert i eksemplene skal imidlertid ikke oppfattes som å utgjøre den eneste typen som anses som oppfinnelsen. Eksemplene illustrerer ytterligere detaljer for fremstillingen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Fagfolk på området vil uten problemer forstå at kjente variasjoner av betingelsene og fremgangsmåtene ved de følgende innledende metodene kan anvendes

for å fremstille disse forbindelsene. De foreliggende forbindelsene blir generelt isolert i form av deres farmasøytisk akseptable salter, slik som de beskrevet tidligere heri ovenfor. De frie aminbasene korresponderende til de isolerte saltene kan frembringes ved nøytralisering med en passende base, slik som vandig natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroksid og kaliumhydroksid, og ekstraksjon av den avgitte amin frie basen inn i et organisk løsningsmiddel etterfulgt av evaporasjon. Amin fri base isolert på denne måten kan videre omdannes til et annet farmasøytisk akseptabelt salt ved oppløsning i et organisk løsningsmiddel fulgt av tilsetning av den passende syre og etterfølgende evaporasjon, presipitering eller krystallisasjon. Alle temperaturer er grader Celsius dersom ikke annerledes angitt. Massespektra (MS) ble målt ved elektronspray ione massespektroskopi.

Mange forskjellige kromatografiske teknikker kan anvendes ved fremstilling av forbindelsene. Disse teknikkene omfatter, men er ikke begrenset til: Høytrykks væskekromatografi (HPLC) inkludert normal fase, revers fase, og kiral fase HPLC; Medium Pressure væskekromatografi (MPLC), Superkritisk fluid kromatografi; preparativ tynnskiktskromatografi (prep TLC); flash-kromatografi på silikagel eller omvendt fase silikagel; ionebytterkromatografi; og radial kromatografi. Alle temperaturer er grader Celsius dersom ikke annerledes angitt.

Uttrykket "standard peptidkobling reaksjonsbetingelser" betyr kobling av en karboksylsyre med et amin ved bruk av et syre aktiveringsmiddel slik som EDC, DCC, og BOP i et inert løsningsmiddel slik som diklormetan i nærvær av en katalysator slik som HOBT og HOAT. Anvendelse av beskyttelsesgrupper for amin og karboksylsyrefunksjonalitetene for å fremme den ønskede reaksjonen og begrense uønskede reaksjoner er godt dokumentert. Betingelser krevet for fjerning av beskyttelsesgrupper finnes i standard lærebøker slik som Greene, T, og Wuts, P. G. M., Protective groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. MOZ og BOC er vanlig anvendte beskyttelsesgrupper i organisk syntese, og betingelser for fjerning av dem er kjent for fagfolk. For eksempel kan MOZ fjernes ved katalytisk hydrogenering i nærvær av et edelt metall eller dets oksid slik som palladium på aktivert karbon i et protisk løsningsmiddel slik som metanol eller etanol. I tilfeller hvor katalytisk hydrogenering er frarådet på grunn av tilstedeværelse av andre potensielt reaktive funksjonaliteter, kan fjerning av MOZ-grupper også oppnås ved behandling med en oppløsning av trifluoreddiksyre, saltsyre eller hydrogenkloridgass, i et løsningsmiddel slik som diklormetan, metanol, eller etylacetat. Fjerning av BOC beskyttelsesgrupper utføres med en sterk syre, slik som trifluoreddiksyre, saltsyre, eller hydrogenkloridgass, i et løsningsmiddel slik som diklormetan, metanol eller etylacetat.

Gjennom hele søknaden har de følgende betegnelsene de angitt betydningene dersom ikke annerledes angitt:

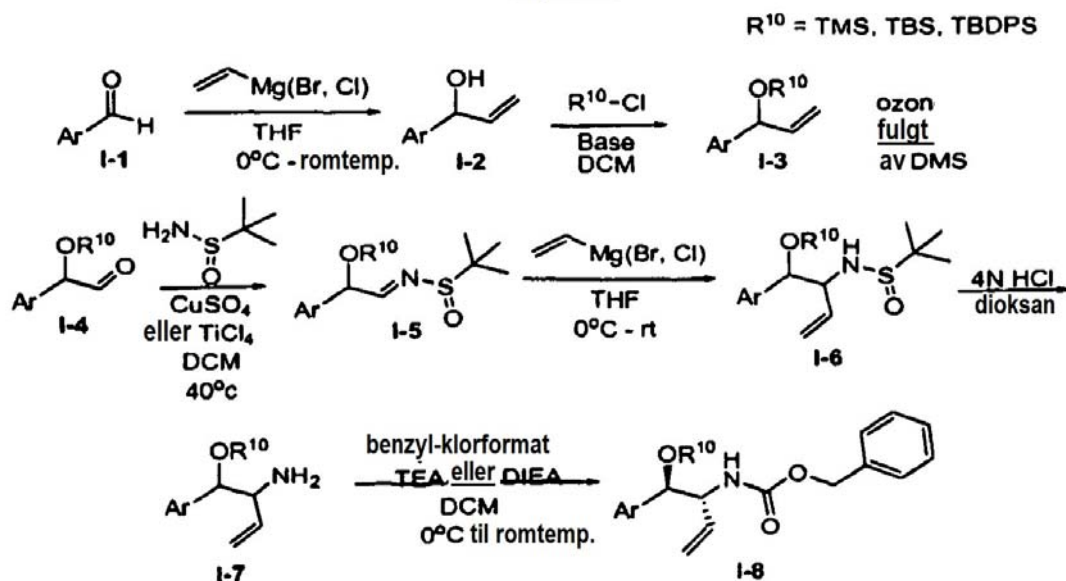
Betegnelse	Betydning
Ac	Acyl (CH ₃ C(O)-)
Aq.	Vandig
Bn	Benzyl
BOC (Boc)	t-Butyloksykarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat
°C	Grader Celsius
Calc. eller calc'd	Beregnet
Celite eller kelitt	Celite™ diatomaceous earth
DCC	Disykloheksylkarbodiimid
DCM	Diklormetan
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyl-etylamin
DMAP	4-Dimetylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
EDC	1-Etyl-3-(3-dimetylamino-propyl) karbodiimid
Eq. eller equiv.	Ekvivalent(er)
ES-MS og ESI-MS	Elektronspray ion massespektroskopi
Et	Etyl
EtOAc	Etylacetat
g	Gram
t eller time	Time(r)
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluronium-heksafluorfosfat
HOAc	Eddiksyre
HOAT	1-Hydroksey-7-azabenzotriazol
HOBT	1-Hydrokseybenzotriazol
HPLC	Høytrykks væsekromatografi
LC/MS eller LC- MASS	Væsekromatografi massespektra
L	Liter

Betegnelse	Betydning
M	Molar
Me	Metyl
MeOH	Metanol
MF	Molekylformel
min	Minutt(er)
mg	Milligram
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MOZ (Moz)	p-Metoksybenzyloksykarbonyl
MP	Smeltepunkt
MS	Massespekter
nM	Nanomolar
OTf	Trifluormetansulfonyl
Ph	Fenyl
Prep.	Preparativ
Ref.	Referanse
r.t. eller rt	Romtemperatur
Sat.	Mettet
SCF CO ₂ S	Superkritisk væske karbondioksid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammonium iodid
TBDPS	<i>Tert-butyl</i> difenylsilyl
TBS, TBDMS	<i>Tert-butyl</i> dimetylsilyl
TEA eller Et ₃ N	Trietylamin
Tf	Triflat eller trifluormetansulfonat
TFA	Trifluoreddiksyre
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnskiktskromatografi

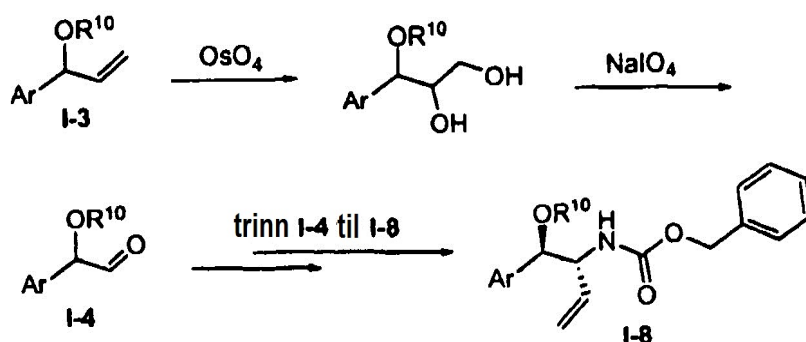
Betegnelse	Betydning
TMS	Trimetylsilyl

Reaksjonsskjemaene nedenfor illustrerer fremgangsmåtene anvendt ved syntese av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med Formel Ia. Alle substituenten er som definert ovenfor dersom ikke annerledes angitt. Syntesen av de nye forbindelsene med Formel Ia som foreliggende oppfinnelse angår kan utføres ved én eller flere av atskillige lignende reaksjonsveier.

I Skjema I blir kommersielt tilgjengelig I-1 behandlet med en 1 til 2 M oppløsning av vinyl Grignard i enten vannfri THF eller eter ved en temperatur på 0°C og hensatt for oppvarming til romtemperatur over en tidsperiode på mellom 1 og 4 t. Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel slik som THF og under en inert atmosfære slik som nitrogen. Produktet er en allylalkohol med struktur-Formel 1-2. Omdannelse av I-2 til 1-3 kan oppnås ved å velge den ønskede silyl beskyttelsesgruppen, slik som *tert-butyl* dimetylklorid, og en svak organisk base, slik som imidazol, og blande ved romtemperatur mellom 4 til 16 t. Oksidasjon av dobbeltbindingen ved bobling av ozongass over et tidsrom helt til en blå farge vedvarer og deretter reduksjon av ozonid ved tilsetning av overskudd av metylsulfid gir aldehydet 1-4. I-4 blir deretter behandlet med enten R-(+)- eller S-(-)-2-metyl-2-propansulfonamid i nærvær av en Lewis-syre, slik som kobbersulfat eller titanium tetraklorid, som også fungerer som et tørkemiddel. Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, slik som diklormetan, mellom romtemperatur og 40°C, i en periode på 6-36 t, og produktet er sulfonamidet med strukturformel I-5. Som I-1, blir I-5 behandlet med vinyl Grignard under lignende betingelser og tidsrom hvilket gir allylsulfonamid 1-6. For å selektivt fjerne sulfonamidet, blir 1-6 behandlet med en vannfri oppløsning av 4 M HCl i dioksan i ikke mer enn 15 min. Reaksjonen blir deretter fortynnet med toluen og konsentrert til tørrhet hvilket gir 1-7. Til slutt blir 1-7 omdannet til 1-8 gjennom behandling med benzyl-klorformat i nærvær av en vannfri organisk base, slik som trietylamin eller diisopropyletylamin, i et inert organisk løsningsmiddel, slik som DCM, ved 0°C, tillatt å oppvarmes til romtemperatur over et tidsrom på mellom 1 til 3 t.

Skjema I

Alternativt kan aldehydet I-4 fremstilles som vist i Skjema II. Behandling av 1-3 med osmium-tetraoksid i nærvær av N-metylmorfolin-N-oksidi gir diolet 1-9. Reaksjonen blir vanligvis utført i en blanding av vann og aceton og grundig bearbeidet for å fjerne det toksiske osmium-tetraoksidet før konsentrasjon av oppløsningen. Residuet 1-9 blir deretter tatt opp i aceton/vann (8:1) og behandlet med natriumperiodat i et tidsrom på mellom 8 og 24 t ved romtemperatur hvilket gir aldehydet I-4 som i Skjema I. Dette blir deretter brakt til det siste ønskede mellomproduktet I-8 ved bruk av samme fremgangsmåte som beskrevet i Skjema I.

Skjema II

10

Skjema III beskriver syntesen av pyrrolidin kjernen ved bruk av CBz-beskyttet allyl amid 1-8 beskrevet i Skjemaene I og II. Vinylforbindelsen 1-8 kan omsettes i en olefin kryssmetatase med vinyl keton-mellomproduktet I-10 ved bruk av passende katalysatorer anvendelige i olefinmetatase kjent for fagfolk på området. Egnede katalysatorer omfatter, men er ikke begrenset til, både "Grubbs" og "Zhan" katalysatorer og av typen kjent som Grubbs- II og Zhan I eller II for å fremstille forbindelsen med strukturformel I-11. Hydrogenering av dette mellomproduktet 1-11

15

ved behandling med 10% palladium på karbon katalysator under hydrogenatmosfære i et løsningsmiddel slik som etylacetat eller etanol over 2-16 t oppnår hydrogenering av olefinet sammen med fjerning av enhver Cbz-beskyttelsesgruppe i tillegg til en ringslutning via en intramolekylær imindannelse mellom det frie aminet og keton og
 5 reduksjon av iminet for å danne pyrrolidinringen med den generelle strukturen I-12. Avhengig av valg av løsningsmiddel, kan halogensubstituenten på aryl enten bli værende eller fjernes ved dette tidspunktet avhengig av hva som foretrekkes av det endelige mellomproduktet. Selektiv Boc-beskyttelse av pyrrolidinet kan oppnås ved tilsetning av én ekvivalent av *tert*-butyl dikarbonat (Boc_2O) til I-12 i nærvær av en
 10 vannfri organisk base, slik som trietylamin (TEA). Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, slik som THF, og under en inert atmosfære, slik som nitrogen, hvilket gir produktet med strukturformel I-13. Avhengig av valget av et amid, sulfonamid eller urea, kan I-13 omdannes til hver ved bruk av egnet metode kjent for fagfolk på området for å danne disse ønskede forbindelsene. For sulfonamider kan I-13
 15 behandles med det ønskede sulfonylchlorid inneholdende R^6 i nærvær av en passende base, slik som pyridin.

Som anvendt heri er R^6 valgt fra:

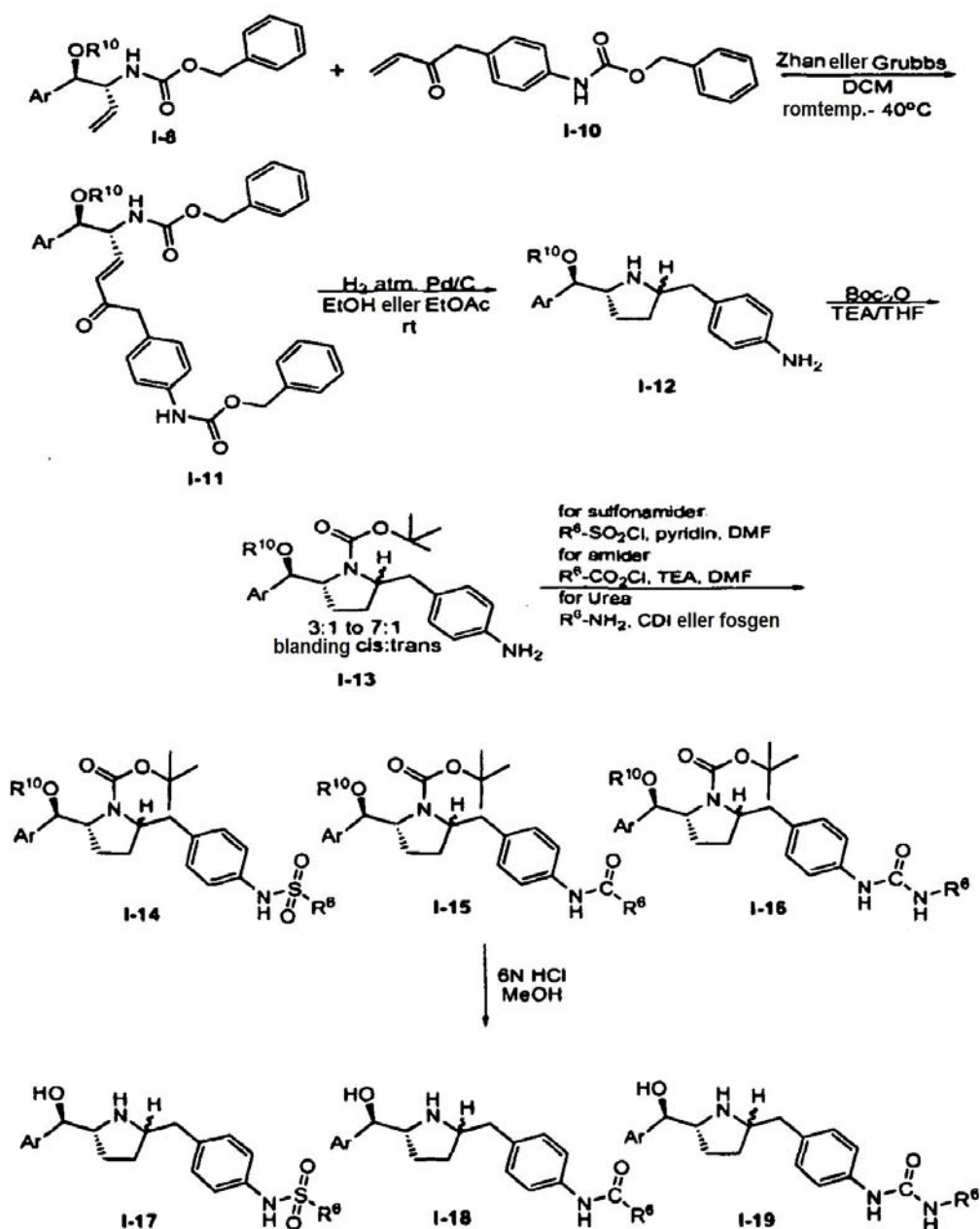
- (1) hydrogen,
- (2) $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra
 20 halogen, -ORa, $-\text{CO}_2\text{Ra}$ og $-\text{CONRaRb}$,
- (3) fenyl eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og $-\text{OR}^a$, og
- (4) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra
 25 oksygen, svovel og nitrogen, og hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt orto-kondensert til en benzenring, og eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og $-\text{OR}^a$.

Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel slik som DMF, mellom romtemperatur og 80°C , i et tidsrom på 12-24 t, og produktet er
 30 sulfonamidet med strukturformel I-14. For amider kan I-13 kan behandles med det ønskede acetylchlorid inneholdende R^6 i nærvær av en egnet organisk base, slik som TEA eller DIEA. Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel slik som DMF, ved romtemperatur i et tidsrom på 12-24 t, og produktet er amidet med strukturformel I-15. Til slutt kan urea dannes ved å behandle I-13 med CDI eller fosgen
 35 i nærvær av et amin inneholdende R^6 i et tidsrom på mellom 1 og 24 t, ved romtemperatur hvilket gir urea med strukturformel I-16. Fjerning av Boc og silyl beskyttelsesgruppene fra I-14, I-15 og I-16 samtidig ved behandling med 6 M HCl i vandig metanol ved romtemperatur i et tidsrom på 12-24 t gir de ønskede

sluttproduktene av de ulike amid, sulfonamid og urea inneholdene R^6 vist i de generelle strukturformlene I-17, I-18 og I-19.

Ytterligere avbeskyttelsestrinn kan inkluderes hvis det er nyttige beskyttelsesgrupper på R^6 -gruppen kjent for fagfolk på området nødvendig for å tillate
 5 kjemien å fortsette på en enkel måte. Disse beskyttelsesgruppene kan omfatte tritylgrupper, *tert*-butylkarbammat-grupper eller andre grupper egnet for beskyttelse av heterosykliske forbindelser eller de funksjonelle gruppene bundet til R^6 -gruppen, slik som aminer, hydroksyler, karboksylsyrer, kjent for fagfolk på området.

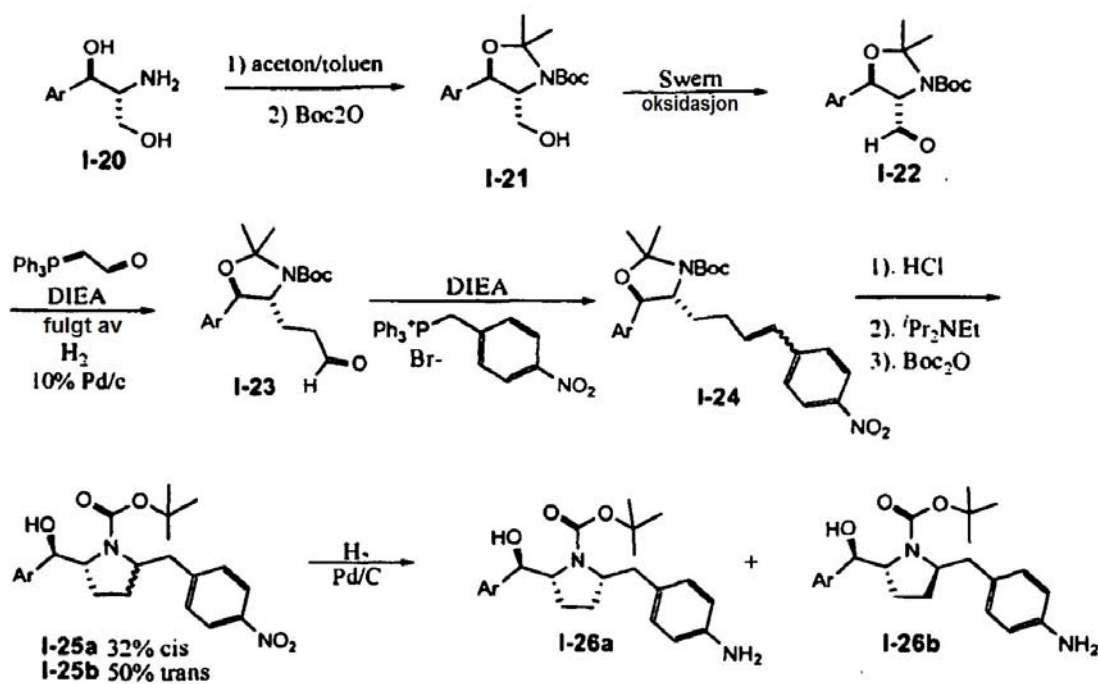
Skjema III



En alternativ reaksjonsvei som vist i Skjema IV presenterer hovedtrekkene i syntesen som gir både *cis*- og *trans*-pyrrolidiner som blir separert før sluttforbindelsen blir fremstilt.

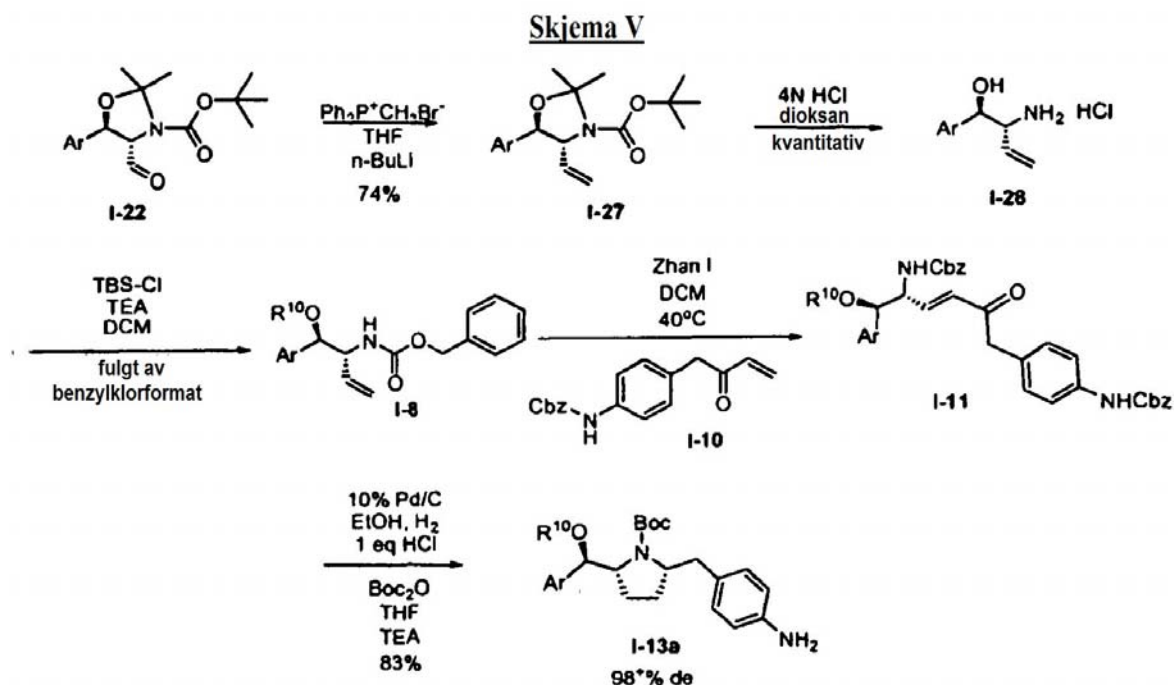
Utgangsmaterialet 2-amino-arylpropan-1,3-diol (I-20) blir først beskyttet som hemiacetalet ved bruk av aceton i et egnet løsningsmiddel slik som toluen i nærvær av syre slik som *p*-toluensulfonsyre og deretter blir aminet beskyttet ved behandling med *tert*-butyl dikarbonat for å gi mellomprodukt I-21. Ved bruk av standard Swern oksidative betingelser, blir det frie primære hydroksylet omdannet til aldehydet I-22. Deretter forlenger en Wittig-reaksjon med (trifenylfosforanyliden) acetaldehyd aldehydet med to karboner og den resulterende dobbeltbindingen blir redusert ved hydrogenering med palladium på karbon hvilket gir I-23. Dette mellomproduktet gjennomgår deretter en andre Wittig-reaksjon med (4-nitrobenzyl)trifenylfosfoniumbromid hvilket gir mellomprodukt I-24 som gjør forbindelsen i stand til å syklisere via Michael addisjon over dobbeltbindingen, etter fjerning av beskyttelsesgrupper. Beskyttelse av aminogruppen med *tert*-butyl dikarbonat medvirker til rensing og separasjon av substratet hvilket gir både *cis* og *trans*-isomerer, I-25a og I-25b, henholdsvis. Hydrogenering av nitrogruppen til det frie aminet frembringer de ønskede mellomproduktene I-26a og I-26b. Mellomproduktene I-26a og I-26b kan anvendes for standard amidkoblinger ved anvendelse av EDC, imidlertid ville det være nødvendig å selektivt beskytte hydroksylgruppen før behandling med hvilke som helst av acyl eller sulfonylchlorid eller med fosgen ved omdannelse til en urea.

Skjema IV



Skjema V presenterer hovedtrekkene i syntesen av pyrrolidin kjernen som innbyrdes forbinder reaksjonsveiene i Skjemaene I, III og IV for å tilveiebringe pyrrolidin kjernen med diastereoselektivitet for cis 2*S*, 5*R* pyrrolidinet.

Wittig-reaksjonen blir anvendt for å omdanne aldehyd 1-22, fra Skjema IV, til vinyl-analogen I-27, ved behandling med metyltrifenylfosfoniumbromid. Etter beskyttelsesgruppe manipulerings, som sett via mellomprodukt 1-28, blir Skjemaet konvergent med Skjema III gjennom mellomprodukt 1-8. Ved bruk av lignende fremgangsmåte som beskrevet i Skjema III kan mellomprodukt I-11 deretter oppnås. Optimalisering av hydrogeneringen ved innføring av saltsyre og en fortynningsfaktor på 0,15 til 0,30 M konsentrasjon ga primært cis 2*S*, 5*R* pyrrolidin kjernen I-13a.



Skjema VI presenterer hovedtrekkene i fremgangsmåten ved syntese av acetylen mellomproduktet via aldol kjemi for å innsette kiraliteten av både hydroksylgruppen og den venstre andelen av pyrrolidinet. Derfra kan dette acetylen-mellomproduktet anvendes for å syntetisere både cis og trans pyrrolidiner.

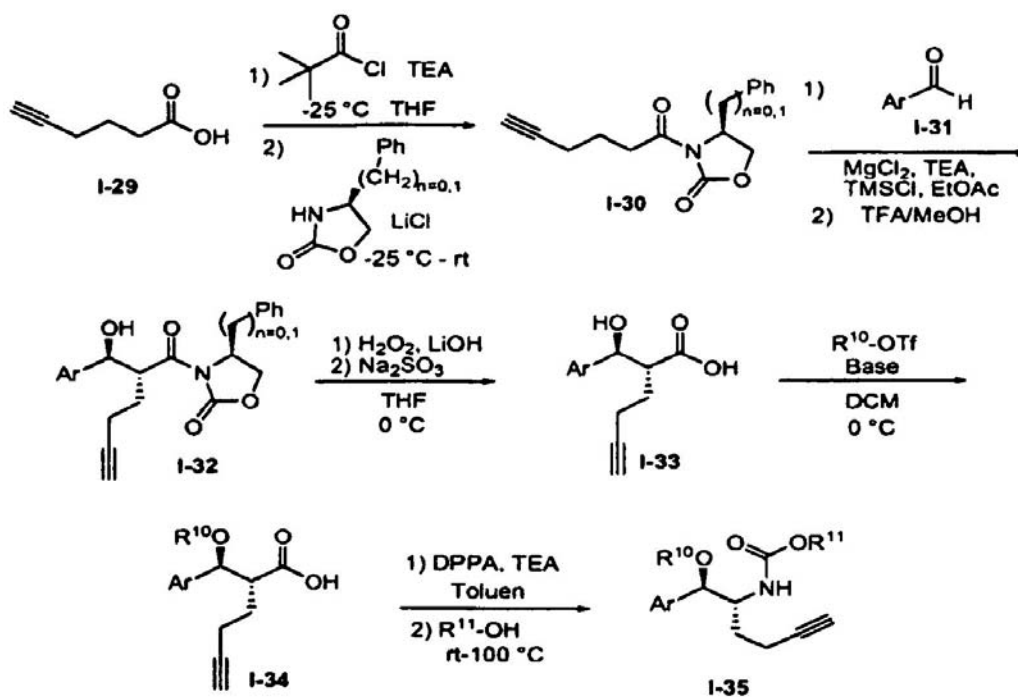
Kommersielt tilgjengelig 1-29 blir først behandlet med trimetylacetylklorid i nærvær av en svak organisk base slik som trietylamin ved -25°C i 2 t. Den sekvensielle tilsetningen av vannfri litiumklorid og enten (S)-(-)-4-benzyl eller (S)-(-)-4-fenyl-2-oksazolidinon til blandingen etterfulgt av gradvis oppvarming til romtemperatur over et tidsrom på mellom 12 og 24 t gir imid 1-30. Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, slik som THF, under en inert atmosfære, slik som nitrogen. Alkoholen 1-32 blir fremstilt i henhold til publiserte fremgangsmåter (Se Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392-394). Behandling av 1-30, for eksempel, med

vannfri magnesiumklorid, trietylamin, egnet aldehyd I-31, slik som 3-klor-benzaldehyd eller benzaldehyd og klortrimetylsilan ved romtemperatur i et tidsrom på 72 t gir trimetylsilyleteren av aldolproduktet 1-32. Reaksjonen blir vanligvis utført i et organisk løsningsmiddel slik som etylacetat under en inert atmosfære slik som nitrogen.

- 5 Behandling av trimetylsilyleter-mellomproduktet med en trifluoreddiksyre og metanol-blanding gir den ønskede alkoholen 1-32. Hydrolysen av imidet 1-32 oppnås ved behandling med litiumperoksid ved 0°C i et tidsrom på 15-18 t. Peroksysyren blir deretter redusert med en vandig oppløsning av natriumsulfitt hvilket gir karboksylsyren I-33. Reaksjonen blir vanligvis utført i en blanding av et inert organisk løsningsmiddel,
- 10 slik som THF, og vann under en inert atmosfære, slik som nitrogen. Omdannelse av I-33 til 1-34 kan oppnås ved å velge det ønskede silyl beskyttelsesmidlet, slik som *tert*-butyl dimetylsilyl-trifluormetansulfonat, og omdanne det i nærvær av en svak organisk base, slik som DBU, ved 0°C i et tidsrom på mellom 12 til 16 t. 1-34 kan deretter behandles med difenylfosforyl azid i nærvær av en svak organisk base slik som
- 15 trietylamin i et tidsrom på 6 t ved romtemperatur. Tilsetning av passende alkohol, slik som 4-metoksybenzylalkohol, med oppvarming til 100°C i et tidsrom på mellom 12 og 16 t gir det korresponderende karbamatet I-35. Reaksjonen blir vanligvis utført i et inert organisk løsningsmiddel, som toluen, under en inert atmosfære, slik som nitrogen. Dette materialet danner utgangspunktet i hvilket pyrrolidin kjernen kan syntetiseres.

20

Skjema VI



Skjema VII skisserer anvendelsen av I-35 for omdannelse av pyrrolidin kjernen. Pyrrolidinet blir dannet ved en ringslutning via en intramolekylær reduktiv aminering

for å danne både cis og trans pyrrolidin. Separasjon av cis og trans-pyrrolidin etterfulgt av reduksjon av nitrogruppen til et amin gir det endelige ønskede pyrrolinanilinet anvendt for analog syntese. Alkynet I-35 kan omsettes i en Sonagashira type kryssbindingsreaksjon med det korresponderende kommersielt tilgjengelige aryl-

5 halidet 1-36 hvilket gir 1-37 ved bruk av passende reaksjonsbetingelser kjent for fagfolk på området. Reaksjonsbetingelsene kan omfatte bruk av katalysatorer, slik som tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0), med eller uten kobber(I) iodid i nærvær av en organisk base, slik som trietylamin, eller palladium(II) acetat med en organisk base, slik som tetrabutylammoniumacetat, i et organisk løsningsmiddel, slik som acetonitril

10 eller DMF, under en inert atmosfære, slik som nitrogen. Keton I-38 kan fremstilles ved omsetning av alkyn I-37 med pyrrolidin ved en temperatur på 80°C i et løsningsmiddel slik som DMF i et tidsrom på mellom 3-6 t. Etterfølgende behandling med en 10% vandig eddiksyreoppløsning i et tidsrom på mellom 15-60 min ved romtemperatur gir keton 1-38. Karbamat beskyttelsesgruppen fra I-38 kan fjernes ved bruk av passende

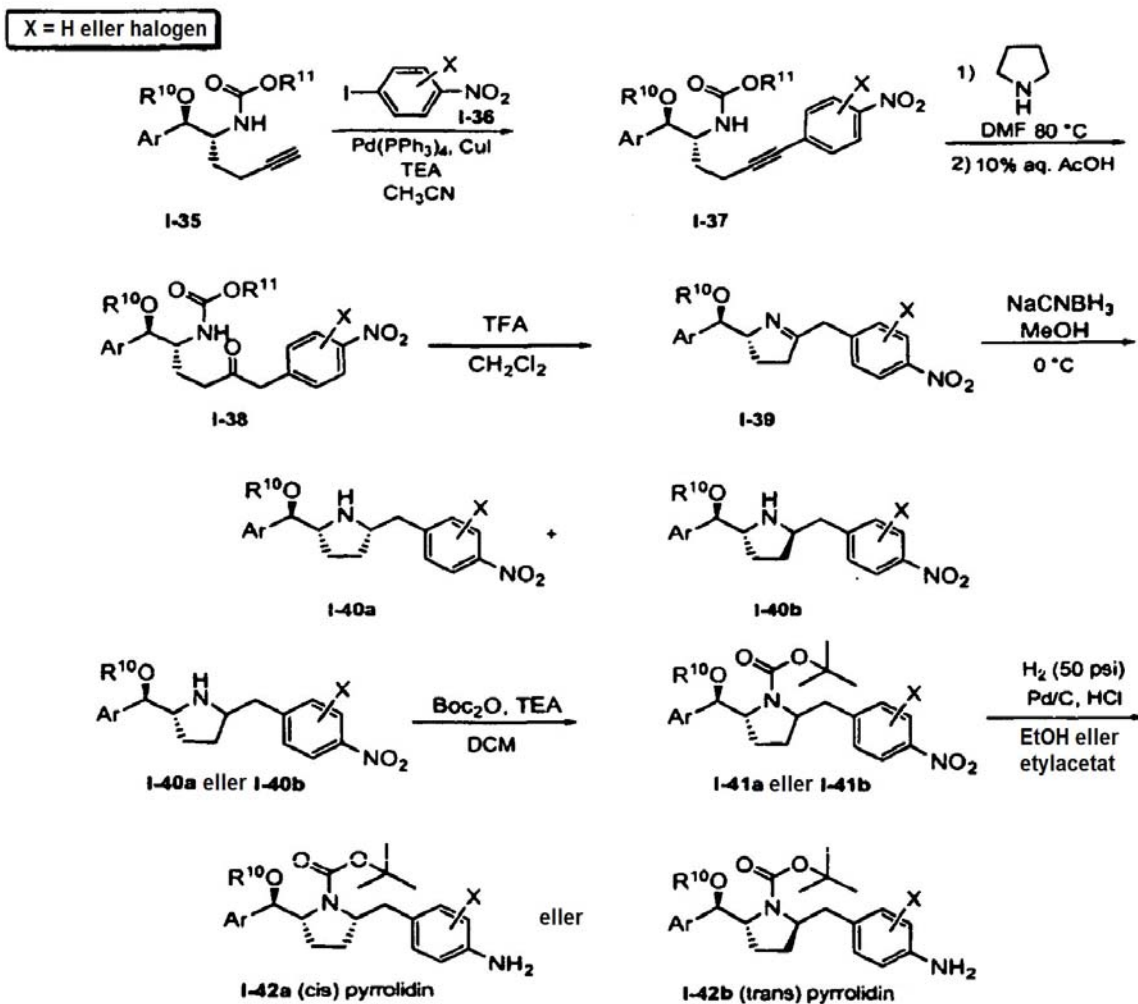
15 reaksjonsbetingelser kjent for fagfolk på området for å gi det korresponderende aminet, som deretter gjennomgår en intramolekylær ringslutning med ketonet hvilket gir iminet I-39. Reaksjonsbetingelsene kan omfatte trifluoreddiksyre i et organisk løsningsmiddel, slik som diklormetan, og saltsyre i et organisk løsningsmiddel slik som eter. Reduksjon av iminet I-39 kan oppnås ved behandling med natriumcyanoborhydrid i et organisk

20 løsningsmiddel, slik som metanol, ved en temperatur på 0°C under en inert atmosfære, slik som nitrogen, i et tidsrom på mellom 18-24 t. Dette gir *cis*-pyrrolidin (I-40a) og *trans*-pyrrolidin (I-40b) mellomproduktene som kan separeres ved silikagel kromatografi. I-40a er hoved diastereomeren fremstilt i reaksjonen og er den første diastereomeren som elueres fra kolonnen. Beskyttelse av pyrrolidin-nitrogenet av I-40a

25 eller I-40b med en Boc-gruppe oppnås ved behandling med tert-butyldikarbonat i nærvær av en svak organisk base, slik som trietylamin. Reaksjonen blir vanligvis utført i et organisk løsningsmiddel, slik som diklormetan, under en inert atmosfære, slik som nitrogen, for å gi produktet med strukturformel I-41a eller I-41b. Hydrogenering av mellomproduktet I-41a eller I-41b ved behandling med 10% palladium på karbon i

30 nærvær av hydrogenklorid under en atmosfære av hydrogen mellom 15 og 50 psi i et løsningsmiddel, slik som etylacetat eller etanol, over en periode på 8-12 t gir I-42a eller I-42b. Avhengig av valg av betingelser, kan halogensubstituentene X enten bli værende eller fjernes på dette tidspunktet avhengig av preferansen for det endelige mellomproduktet.

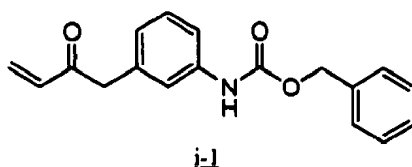
Skjema VII



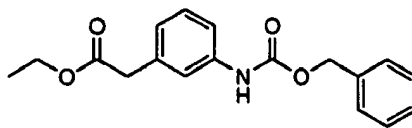
I noen tilfeller kan rekkefølgen for utførelse ved de forutgående reaksjonsskjemaene varieres for å fremme reaksjonen eller for å unngå uønskede reaksjonsprodukter. De følgende eksemplene gis for en mer fullstendig forståelse av oppfinnelsen. Disse eksemplene er kun illustrerende og skal ikke på noen måte oppfattes å begrense oppfinnelsen.

MELLOMPRODUKT I

- 10 Benzyl [3-(2-oksobut-3-en-1-yl)fenyl] karbamat (i-1):



Trinn A: Etyl (3-{{(benzyloksy)karbonyl}amino} fenyl) acetat

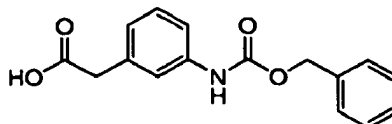


5

Til en oppløsning av metyl (3-aminofenyl) acetat (25g, 140 mmol) i 250 ml vannfri DCM ble det tilsatt DIEA (28,5 ml, 155 mmol) og den resulterende oppløsningen ble avkjølt til 0°C og satt under nitrogenatmosfære. Til denne avkjølte oppløsningen ble det deretter tilsatt benzyklorformat (21,1 ml, 148 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt over natten og får oppnå romtemperatur. Reaksjonen ble vasket med 1 M HCl, vann og deretter saltoppløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Ingen ytterligere rensing var nødvendig og materialet (44g, 99%) ble anvendt direkte i neste trinn av reaksjonen. LC-MS: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

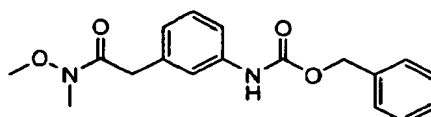
15

Trinn B: (3-{{(Benzyloksy)karbonyl}amino} fenyl) eddiksyre



Til en oppløsning av 44,0 g (140 mmol) etyl (3-{{(benzyloksy)karbonyl}-amino} fenyl)acetat) (fra Trinn A) i THF, etanol og vann (1:1:1, 1500 ml) ble det tilsatt fast LiOH (16,8 g, 700 mmol) og den resulterende oppløsningen oppvarmet til 60°C ved oljebad i 3 t. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur over natten og deretter ble 40 ml konsentrert HCl langsomt tilsatt, mens temperaturen ble holdt under 25°C, helt til oppløsningen hadde en ca. pH på 2-3. Ekstraher med etylacetat (3 x 750 ml) og deretter kombiner og vask organiske lag med vann og deretter saltoppløsning. Tørk organiske lag over natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Tittelforbindelsen (24,7 g, 87%) ble anvendt for reaksjonen i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Trinn C: Benzyl (3-{{2-[metoksy(metyl)amino]-2-oksoetyl} fenyl)karbam



30

Til en suspensjon av 24,7 g (87 mmol) (3-{{[(benzyloksy)karbonyl]amino} fenyl} eddiksyre i 200 ml diklormetan (fra Trinn B) ble det tilsatt trietylamin (30,2 ml, 173 mmol) hvilket førte til noe eksoterm reaksjon (+5°C) og til at suspensjonen ble en
 5 oppløsning. Etter avkjøling i 10 min, ble HOBt (13,2 g, 87 mmol), N,O-dimetylhydroksylamin HCl (8,5 g, 87 mmol) tilsatt til oppløsningen fulgt av EDC (16,6g, 87 mmol) og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur over natten under nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble overført til en skilletrakt og vasket med 1 M HCl hvilket skapte en emulsjon. Metanol ble tilsatt for å bryte opp emulsjonen og vannfasen
 10 ble skilt fra. Den organiske fasen ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. RekrySTALLISERING av residuet fra 1000 ml 70% heksan i etylacetat (oppvarmet til tilbakeløp og deretter avkjølt til romtemperatur over natten) ga tittelforbindelsen (21 g, 74%) som et hvitt fast stoff. LC-MS: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

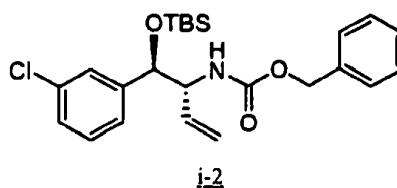
15 Trinn D: Benzyl[3-(2-oksobut-3-en-1-yl)fenyl]karbammat (i-1)

Til en oppløsning av 15g (4,7 mmol) benzyl (3-{2-[metoksy(metyl)amino]-2-oksoetyl} fenyl)karbammat (fra Trinn C) i 1000 ml vannfri THF under nitrogenatmosfære avkjølt til 0°C ved is/vann-bad ble det tilsatt dråpevis gjennom kanylen en 1,0 M
 20 oppløsning av vinyl magnesiumbromid (100 ml i THF, 100 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt i 1 t ved 0°C. Reaksjonen ble quenched ved langsom tilsetning av 500 ml 1 M HCl mens temperaturen ble holdt under 5°C og omrørt i 30 min. Blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann fulgt av saltoppløsning. Den organiske fasen ble deretter tørket
 25 over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensert ved Biotage 75M flash eluering med 30% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (11 g, 78%) som et lyst gult fast stoff. LC-MS: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺. ¹NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44-7,36 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (br s, 1H), 6,44 (dd, J = 10,5, 17,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,1, 17,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,1, 10,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

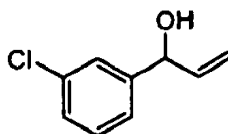
30

MELLOMPRODUKT 2

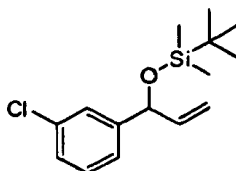
((1R)-1-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy})(3-klorfenyl)metyl]prop-2-en-1-yl}karbammat (i-2)



35

Trinn A: 1-(3-Klorfenyl)prop-2-en-1-ol

5 Til en avkjølt oppløsning av 3-klorbenzaldehyd (22,5 g, 160 mmol) i 100 ml vannfri THF under inert nitrogenatmosfære ble det tilsatt langsomt via sprøyte en 1,6 M oppløsning av vinyl magnesiumklorid i THF (100 ml, 160 mmol) og oppløsningen ble omrørt i tre t og ble hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. Reaksjonen ble quenched med mettet oppløsning av ammoniumklorid og det organiske
 10 laget ble separert, ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml), og organiske lag ble kombinert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Rensing ved Horizon MPLC med en 40M+ silikagel-kolonne ved bruk av en gradient eluent av 0-40% etylacetat i heksan ga tittelforbindelsen (22,4 g, 44%). m/z (ES) 168, 170 (M, $M+2$)⁺, 190, 192 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,38 (s, 1H), 7,35-
 15 7,22 (m, 3H), 5,90 (ddd, $J = 7,3, 10,0, 17,4$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

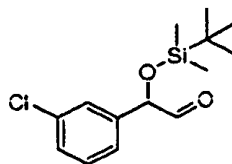
Trinn B: *Tert*-butyl {[1-(3-klorfenyl)prop-2-en-1-yl]oksy}dimetylsilan

20

Til en oppløsning av 22,4 g (133 mmol) 1-(3-klorfenyl)prop-2-en-1-ol i 90 ml vannfri DMF (fra Trinn A) ble det tilsatt *t*-butyldimetylsilylchlorid (20,0 g, 133 mmol) og imidazol (18,1 g, 266 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt over
 25 natten under nitrogen ved romtemperatur. Vask med vann og ekstraher med etylacetat. Separer organiske lag, tørk over magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Residuet ble rensed ved flash silikagel-kolonne ved eluering med en gradient eluent av 0-15% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (16,6 g, 46%). m/z (ES) 282, 284 (M, $M+2$)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

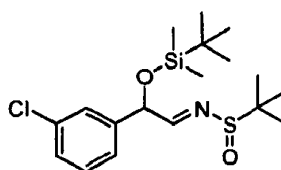
30

Trinn C: {[*Tert*-butyl (dimetyl)silyl]oksy}(3-klorfenyl)acetaldehyd



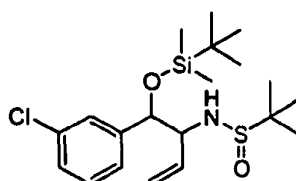
Til en oppløsning av 4,0g (14,2 mmol) *tert*-butyl {[1-(3-klorfenyl)prop-2-en-1-yl]oksy}dimetylsilan i diklormetan avkjølt til -78°C via tørris/acetone-bad (fra Trinn B) ble det boblet ozon helt til oppløsningen opprettholdt en svak blå farge. Nitrogengass ble deretter boblet inn i oppløsningen helt til den ble klar. Metylsulfid ble tilsatt til oppløsningen og den resulterende blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Materialet ble konsentrert under vakuum og residuet renses ved Horizon MPLC med en 40M+ silikagel-kolonne, ved eluering med en gradient eluent av 0-50% etylacetat i heksan hvilket ga produktet (3,57 g, 89%).

Trinn D: N-[(1E)-2-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-2-(3-klorfenyl)etylidene]-2-metylpropan-2-sulfinamid



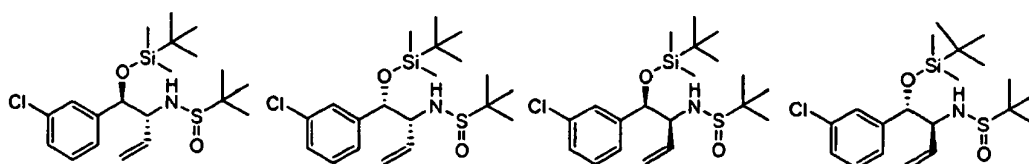
Til en oppløsning av 3,0 g (10,6 mmol) {[*tert*-butyl (dimetyl)silyl]oksy}(3-klorfenyl)acetaldehyd (fra Trinn C) og 1,3 g (10,6 mmol) (R eller S)-2-metyl-2-propansulfinamid i 50 ml vannfri diklormetan ble det tilsatt kobber(II) sulfat (3,4 g, 21,2 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 16 t. Vask reaksjonen med vann og ekstraher med diklormetan. Tørk det organiske laget med magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Residuet ble renses ved Horizon MPLC, med en 40M+ silikagel-kolonne, ved eluering med et gradient eluentsystem med 0-25% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (3,26 g, 80%). m/z (ES) 387, 390 (M, M+2)⁺.

Trinn E: N-{1-[{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-klorfenyl)metyl]-prop-2-en-1-yl}2-metylpropan-2-sulfinamid



Til en oppløsning av 2,4 g (6,20 mmol) N-[(1E)-2-{[*tert*-butyl(dimetyl)-silyl]oksy}-2-(3-klorfenyl)etylidene]-2-metylpropan-2-sulfinamid i 20 ml vannfri THF avkjølt til 0°C under nitrogenatmosfære (fra Trinn D) ble det tilsatt en 1,6 M oppløsning av vinyl magnesiumklorid i THF (3,90 ml, 6,2 mmol) via sprøyte og den resulterende blandingen omrørt i 1 t. Blandingene ble hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur og ble omrørt i enda en time. Reaksjonen ble quenched med mettet oppløsning av ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Kombiner organiske lag, tørk over magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Residuet ble rensert ved Horizon MPLC, med en 40M+ silikagel-kolonne, ved eluering med et gradient eluentsystem med 0-35% etylacetat i heksan hvilket ga alle fire diastereomerer som enkelt-isomerer.

Ved NMR var de fire oppnådde produktene diastereomerer av hverandre. Isomerene ble merket etter hvert som de ble eluert fra silikagel-kolonnen. Den første isomeren som ble eluert ble kalt isomer I og deretter isomerer 2, 3 og til sist isomer 4.

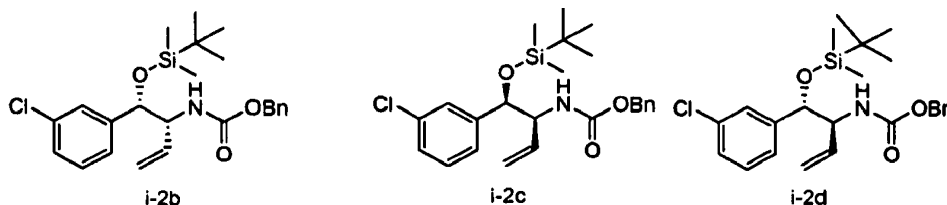


Isomer 1:	m/z (ES) 416, 418 (M, M+2) ⁺ , 438, 440 (MNa, MNa+2) ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, J = 7,5, 1H), 7,26 (br d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H). 5,60 (ddd, J = 7,3, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).
Isomer 2:	m/z (ES) 416, 418 (M, M+2) ⁺ , 438, 440 (MNa, MNa+2) ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 7,33-7,31 (m, 2H), 7,26 (br d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,44 (ddd, J = 7,2, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,26 (overlapping d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (overlapping d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 4,4, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).
Isomer 3:	m/z (ES) 416, 418 (M, M+2) ⁺ , 438, 440 (MNa, MNa+2) ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,1, 10,4, 17,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).
Isomer 4:	m/z (ES) 416, 418 (M, M+2) ⁺ , 438, 440 (MNa, MNa+2) ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, J = 7,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Trinn F: ((1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy})(3-klorfenyl)metyl]prop-2-en-1-yl}karbamat (i-2)

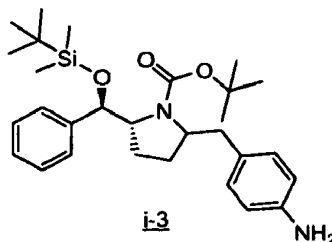
Til isomer 1 (510 mg, 2,22 mmol) N-{1-[[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-klorfenyl)metyl]-prop-2-en-1-yl}2-metylpropan-2-sulfinamid (fra Trinn E) ble det
 5 tilsatt 5 ml vannfri 4 M HCl i dioksan og oppløsningen ble omrørt i 15 min ved romtemperatur. Reaksjonen ble konsentrert til tørrhet og underlagt azeotrop behandling med toluen (2 x 5 ml) for å fjerne overskytende HCl. Residuet ble deretter tatt opp i vannfri diklormetan, plassert under nitrogenatmosfære, avkjølt til 0°C med is/vann-bad og deretter ble benzylklorformat (0,32 ml, 2,22 mmol) langsomt tilsatt via sprøyte fulgt
 10 av diisopropyletylamin (1,19 ml, 6,66 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt i 2 t ved 0°C. Oppløsningen ble konsentrert til tørrhet under vakuum og residuet ble rensert via preparative plater (4 x 1000 µM) ved eluering med 20% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (703 mg, 71%). *m/z* (ES) 446, 448 (M, M+2)⁺, 468, 470 (MNa, MNa+2)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, J = 7,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23
 15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Mellomprodukter relatert til de beskrevet ovenfor med varierende stereokjemi kan fremstilles fra passende utgangsmaterialer ved bruk av fremgangsmåten beskrevet
 20 ovenfor.

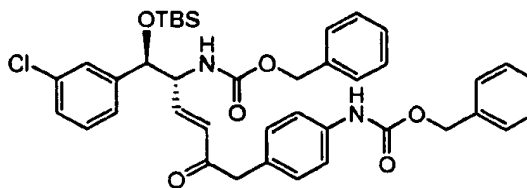


MELLOMPRODUKT 3

Tert-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-3)



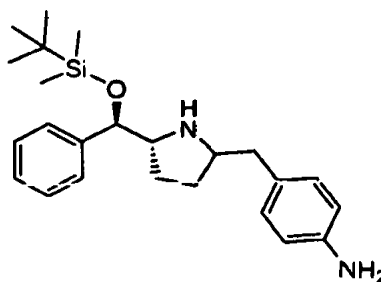
Trinn A: Benzyl {4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-{[(benzyloksy)karbonyl]amino-6-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-6-(3-klorfenyl)-2-oksoheks-3-en-1-yl]fenyl}karbamat



Til en oppløsning av benzyl [3-(2-oksobut-3-en-1-yl)fenyl] karbamat (i-1) (820 mg, 2,80 mmol) og ((1R)-1-[(R)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-klorfenyl)metyl]-prop-2-en-1-yl}karbamat (i-2) (500 mg, 1,12 mmol) i 7 ml vannfri diklormetan ble
 5 Zhan I katalysatoren (740 mg, 1,12 mmol) tilsatt og den resulterende grønne oppløsningen ble oppvarmet til 40°C over natten under nitrogenatmosfære. Reaksjonen ble konsentrert til tørrhet og residuet renses via preparative plater (4 x 1000 µM) ved eluering med 40% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (348 mg, 50%). *m/z* (ES) 713, 715 (M, M+2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa+2)⁺.

10

Trinn B: 4-({(5R)-5-[(R)-([*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy)}(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)anilin



15 Til en oppløsning av 328 mg (0,46 mmol) benzyl {4-[(3*E*, 5*R*, 6*R*)-5-{{(benzyloksy)karbonyl}amino-6-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-6-(3-klorfenyl)-2-oksoheks-3-en-1-yl]fenyl}karbamat (fra Trinn A) i 25 ml etanol ble det tilsatt 10% palladium på karbon og suspensjonen ble satt under hydrogenatmosfære via en ballong av hydrogengass. Reaksjonen ble omrørt under hydrogen i 1 t ved romtemperatur. TLC
 20 viste at reaksjonen var fullstendig. Katalysatoren ble filtrert av ved bruk av et Gilmen 0,45 µM PTFE sprøytefilter og vasket med etanol (4 x 5 ml). Filtratet ble konsentrert til tørrhet under vakuum og residuet renses ved preparativ plate (3 x 1000 µM) ved eluering med 5% metanol i diklormetan hvilket ga tittelforbindelsen (121 mg, 66%). *m/z* (ES) 397 (MH)⁺.

25

Trinn C: *Tert*-butyl(5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-3)

Til en oppløsning av 121 mg (0,315 mmol) 4-({(5R)-5-[(R)-([*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy)}(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)anilin i 5 ml vannfri THF (fra
 30 Trinn B) ble det tilsatt *tert*-butylkarbonat (69 mg, 0,315 mmol), fulgt av TEA (44 µl,

0,315 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære over natten. Reaksjonsblandingen ble anbrakt direkte på en preparativ plate (1500 μ M) og eluert med 30% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (100 mg, 64%). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,40-7,30 (m, 5H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,74 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

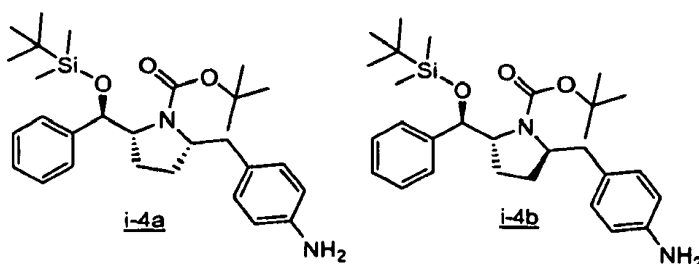
10

SEPARASJON AV MELLOMPRODUKT 4a og MELLOMPRODUKT 4b

Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{tert-butyl(dimetyl)silyl} oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat(i-4a):

Tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{tert-butyl(dimetyl)silyl} oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b)

15



Trinn A: Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{tert-butyl(dimetyl)-silyl} oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4a) og tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{tert-butyl(dimetyl)silyl} oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b)

20

Mellomproduktet i-3 (tert-butyl(5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{tert-butyl(dimetyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (4:1 blanding av cis og trans) ble tatt opp i metanol og renses via Berger Multigram SFC (superkritisk) ved bruk av en eluent av 30% metanol:60% karbondioksid for å separere de to diastereomerene. Den første isomeren fra kolonnen ble merket mindre isomer 1 og den andre isomeren ble merket hoved isomer 2.

25

i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,40-7,30 (m, 5H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,74 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H),

30

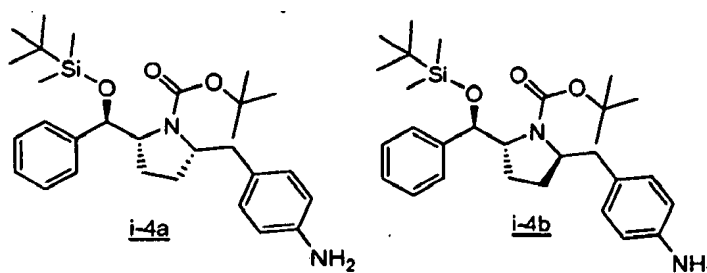
1,10-1,02 (m,1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,12 (br d, J = 14,0 Hz, 3H), -0,04 (s, 3H). Eluert 8,70 min på SFC, isomer 2

i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,40-7,30 (m, 5H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,72 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (br d, J = 13,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H). Eluert 7,78 min på SFC, isomer 1.

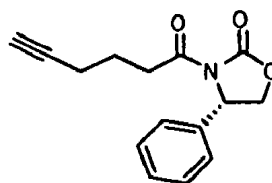
SYNTESE AV MELLOMPRODUKT 4a og MELLOMPRODUKT 4b

Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl] oksy}(fenyl) metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4a);

Tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl] oksy}(fenyl) metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b)



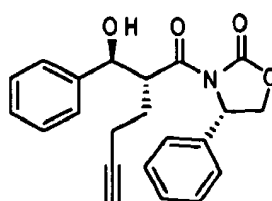
Trinn A: (4S)-3-Heks-5-ynoyl-4-fenyl-1,3-oksazolidin-2-on



Til en oppløsning av 69,0 g (615 mmol) 5-heksynoic syre og 214 ml (1540 mmol) trietylamin i 1,0 l vannfri tetrahydrofuran ved -25°C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 83,0 ml (677 mmol) trimetylacetylklorid over 20 min. Ved tilsetningen ble det dannet et hvitt presipitat og den resulterende suspensjonen ble omrørt i 2 t. Deretter ble 28,7 g (677 mmol) vannfri litiumklorid og 100,0 g (615,0 mmol) (4S)-4-fenyl-1,3-oksazolidin-2-on tilsatt sekvensielt og blandingen fikk gradvis oppnå omgivelsestemperatur over 12 t. Alle flyktige stoffer ble fjernet *in vacuo* og residuet ble fortynnet med vann (1 l) og ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). De

kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning (250 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med et 5-50% etylacetat i heksangradient hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (135 g, 85,4%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,37 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,42 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,84 (quintet, *J* = 7,1 Hz, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 258,2 (MH)⁺.

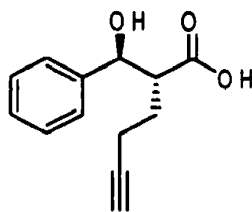
10 Trinn B: (4S)-3-[(2R)-2-[(S)-Hydroksy(fenyl)metyl]heks-5-ynoyl]-4-fenyl-1,3-oksazolidin-2-on



Til en omrørt oppløsning av 56,8 g (221 mmol) (4S)-3-heks-5-ynoyl-4-fenyl-1,3-oksazolidin-2-on fra Trinn A ovenfor i 265 ml vannfri etylacetat ved omgivelsestemperatur under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 6,31 g (66,2 mmol) vannfri magnesiumklorid, 61,5 ml (442 mmol) trietylamin, 26,9 ml (265 mmol) benzaldehyd og 42,3 ml (331 mmol) klortrimetylsilan og den resulterende blandingen ble omrørt i 72 t. Den heterogene reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en 300 ml propp av silikagel ved eluering med ytterligere 1 l etylacetat. Filtratet ble evaporert til tørrhet *in vacuo* og residuet ble suspendert i 265 ml metanol og 10 ml trifluoreddiksyre. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur under nitrogen i 5 t og i løpet av denne tiden ble reaksjonen homogen. Alle flyktige stoffer ble deretter fjernet *in vacuo* og residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 5-15% etylacetat i heksangradient hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (65,0 g, 81,2%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,28 (m, 8H), 7,09-7,07 (m, 2H), 5,42 (dd, *J* = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,65 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,24 (td, *J* = 7,1, 2,5 Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 346,1 (MH-H₂O)⁺, 386,0 (MNa)⁺.

Trinn C: (2R)-2-[(S)-Hydroksy(fenyl)metyl]heks-5-ynoic-syre

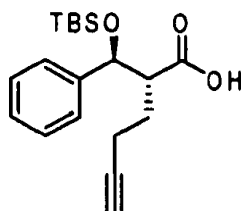
45



Til en omrørt oppløsning av 65,0 g (179 mmol) (4S)-3-((2R)-2-((S)-hydroksy(fenyl)metyl]heks-5-ynoyl}-4-fenyl-1,3-oksazolidin-2-on fra Trinn B ovenfor i 1050 ml av en 20 til 1 blanding av vannfri tetrahydrofuran til vann ved 0 °C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 77,0 ml (894 mmol) av en 35% vandig hydrogenperoksidløsning ved en hastighet langsam nok til å holde den indre temperaturen under 3°C. Deretter ble 395 ml (395 mmol) av en 1,0 M vandig litiumhydroksidløsning tilsatt ved en hastighet langsam nok til å holde den indre temperaturen av reaksjonen under 5°C og den resulterende blandingen ble omrørt i 3 t ved 0°C. Reaksjonen ble quenched med 755 ml (984 mmol) av en 1,3 M vandig natriumsulfitt løsning ved en hastighet langsam nok til å holde den indre temperaturen av blandingen under 5°C. Alle flyktige stoffer ble fjernet *in vacuo* og den gjenværende vannfasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Vannfasen ble deretter avkjølt til 0°C og surgjort med en 6 M vandig hydrogenkloridløsning til en pH på 3 ble oppnådd. Den vandige fasen ble deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning (100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved silikagelkromatografi ved eluering med en 5-10 % etylacetat og 3% eddiksyre i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs gummi (32,0 g, 82,0%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,28 (m, 5H), 4,85 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,97 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 201,0 (MH-H₂O)⁺.

Trinn D: (2R)-2-[(S)-{[*Tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]heks-5-ynoic syre

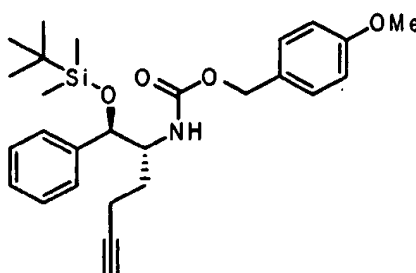
25



Til en omrørt oppløsning av 32,0 g (147 mmol) (2R)-2-[(S)-hydroksy(fenyl)metyl]heks-5-ynoic syre fra Trinn C ovenfor i 500 ml vannfri acetonitril ved omgivelsestemperatur under an atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 77,0 ml (513 mmol) 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en 22 ml fulgt av 66,3 g (440

mmol) *tert*butyldimetylsilylchlorid i tre porsjoner over 10 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 t deretter evaporert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Residuet ble fortynnet med 300 ml diklormetan og 100 ml vann. En 1,0 M vandig hydrogenkloridløsning ble tilsatt til blandingen inntil en pH på 3 ble oppnådd i vannfasen. Fasene ble separert og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (50 ml), saltoppløsning (50 ml) og deretter tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering og evaporasjon *in vacuo* ble residuet oppløst i 350 ml metanol og 350 ml (280 mmol) av en 0,8 M vandig kaliumkarbonatløsning ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1,5 t og deretter evaporert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Residuet ble fortynnet med 300 ml diklormetan og vannfasen ble surgjort med en 5,0 M vandig hydrogenkloridløsning inntil en pH på 3 ble oppnådd. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (50 ml), saltoppløsning (50 ml) og deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 3-15% etylacetat i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (42,3 g, 86,6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,27 (m, 5H), 4,78 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,27 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 333,2 (MH)⁺.

Trinn E: 4-Metoksybenzyl{(1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pent-4-yn-1-yl}karbamat



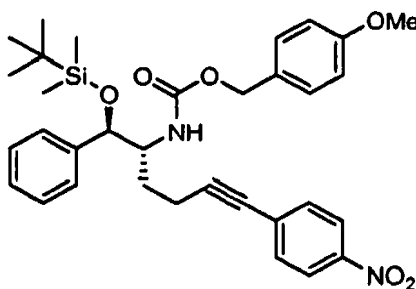
25

Til en oppløsning av 40,0 g (120 mmol) (2*R*)-2-[(*S*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]heks-5-ynoic syre fra Trinn D ovenfor og 33,5 ml (241 mmol) trietylamin i 400 ml vannfri toluen ved omgivelsestemperatur under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 37,5 ml (132 mmol) difenylfosforylazid. Blandingen ble omrørt i 5 t og deretter ble 37,5 ml (301 mmol) 4-metoksybenzylalkohol tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 105°C i 16 t, avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter fortynnet med 250 ml av en mettet vandig

30

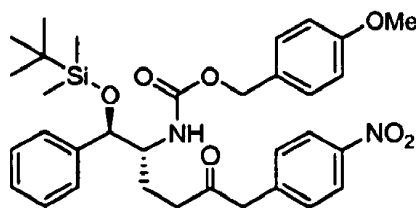
bikarbonatløsning. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 150 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (100 ml), saltoppløsning (100 ml) og deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med 3-10% etylacetat i heksaner hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (50,9 g, 90,5%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,28-7,21 (m, 7H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,77-4,59 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,15 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 468,1 (MH)⁺, 490,0 (MNa)⁺.

Trinn F: 4-metoksybenzyl[(1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)-metyl]-5-(4-nitrofenyl)pent-4-yn-1-yl]karbamat



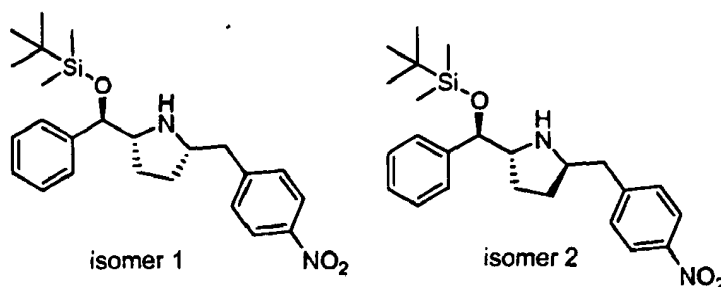
Til en oppløsning av acetylen (fra Trinn E, 40g, 80 mmol) og 4-iodonitrobenzen (21,8 g, 88 mmol) i vannfri DMF (500 ml) ble det tilsatt trietylamin (111 ml, 797 mmol). Pd(dppf)Cl₂ (1,95 g, 2,39 mmol) og kobber(I) iodid (910 mg, 4,78 mmol) ble tilsatt og blandingen degasset med nitrogen (boble 15 min) og den resulterende oppløsningen omrørt ved romtemperatur i 5 t. Blandingene ble hellt opp i vann (1200 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 300 ml). De kombinerte organiske fasene ble deretter vasket med vann (2 x 500 ml), mettet NaCl (200 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert under vakuum. Residuet ble renset ved MPLC (Horizon Biotage 2x Flash 65i) ved eluering med en gradient av 0-30% etylacetat i heksan hvilket ga 41g (84%) som en mørk rød olje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,11-8,04 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 8H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,77-4,59 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,1 Hz, *H* = 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 589,3 (MH)⁺, 611,2 (MNa)⁺.

Trinn G: 4-metoksybenzyl[(1*R*)-1-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)-metyl]-5-(4-nitrofenyl)-4-oksopentyl]karbamat



Til en oppløsning av nitrofenylacetylen (fra Trinn F, 41 g, 65,5 mmol) i DMF (40 ml) ble det tilsatt pyrrolidin (14 ml, 196,5 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3 t. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og en 10% oppløsning av eddiksyre i vann (110 ml) ble tilsatt, og den resulterende oppløsningen omrørt ved romtemperatur i ytterligere 3 t. Blandingen ble hellt opp i vann (300ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 250 ml); kombinerte EtOAc-lag ble vasket med vann (2 x 250ml), mettet NaCl (100ml), tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residuet ble rensset ved Horizon Flash 75 ved eluering med en gradient stigende fra 100% heksaner til 50% EtOAc i heksaner hvilket ga 34 g (81%) som en mørk orange olje. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8,17-8,14 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 9H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 3Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

Trinn H: (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin(2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin



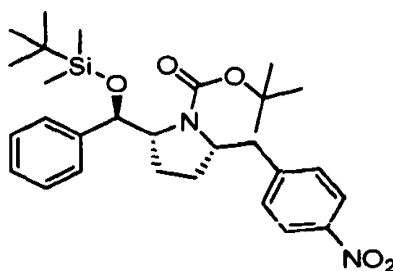
Til en oppløsning av MOZ beskyttet ketonamin (fra Trinn G, 34 g, 56 mmol) i DCM (350ml) ble det tilsatt TFA (256ml) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 t. Oppløsningen ble evaporert under vakuum og residuet fordelt mellom DCM og mettet NaHCO₃. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residuet ble oppløst i MeOH (750 ml) og avkjølt til 0°C ved is/vann-bad. Natriumcyanoborhydrid (21,2 g, 337 mmol) ble deretter tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt over natten og hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. Blandingen ble quenched ved tilsetning av vann og de

organiske fasene fjernet under vakuum. Det vandige laget ble deretter ekstrahert med EtOAc (x2) og de kombinerte EtOAc-lagene vasket med mettet NaCl, tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert under vakuum. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silika (eluent: gradient stigende fra 100% Heksaner til 35% EtOAc i heksaner) hvilket ga 16,4 g (63,4%) av den første isomeren, (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin, og 3,1 g (12%) av den andre isomeren (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin.

Isomer 1: LC-MS: *m/z* (ES) 427,3 (MH)⁺

Isomer 2: LC-MS: *m/z* (ES) 427,3 (MH)⁺

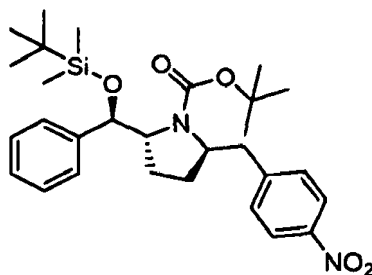
Trinn I: *Tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat



Til en oppløsning av *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{*tert* butyl(dimetyl)silyl]-oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (12 g, 42,5 mmol) i vannfri THF ble det tilsatt Boc anhydrid (9,3 g, 42,5 mmol) fulgt av TEA (17,76 ml, 127,4 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 2 t. Blandingen ble vasket med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml). De organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensset ved Horizon Biotage MPLC (65i silikagel-kolonne) ved eluering med en gradient av 20-75% etylacetat i heksan hvilket ga det ønskede produktet. LC-MS: *m/z* (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

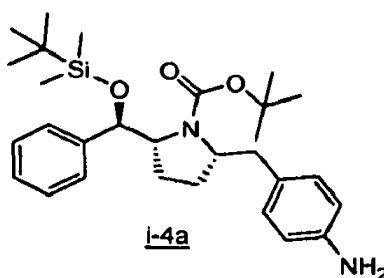
Trinn J: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat

50



Fremstilt på samme måte som Trinn I men erstattet cis pyrrolidin-isomeren med trans-isomeren, (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(nitrobenzyl)pyrrolidin. LC-MS: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Trinn K: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4a);

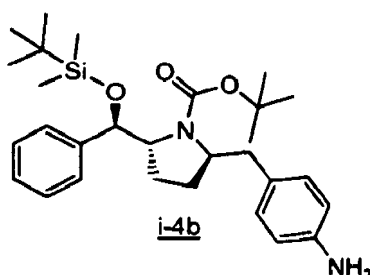


10

En 500 ml parr ristekolbe ble fylt med 10% Pd/c (4,75 g) og til dette ble det tilsatt 100 ml metanol for å dekke katalysatoren. En oppløsning av nitro-mellomproduktet fra Trinn I (8,5 g, 18,5 mmol) i metanol (80 ml) ble deretter tilsatt til suspensjonen, fulgt av 15,4 ml 1,0 M hydrogenklorid i metanol-løsning. Reaksjonskaret ble satt under 50 PSI hydrogengass og blandingen ristet over natten. En alikvot ble tatt og analysert gjennom LC-MS hvilket viste fullstendig reaksjon.

Katalysatoren ble filtrert av ved bruk av kelitt og vasket med metanol (2 x 100 ml). Filtratet ble konsentrert til tørrhet og produktet ble rensert ved Horizon MPLC (65i silikakolonne) ved eluering med en gradient stigende fra 0% til 30% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen (6,2g, 72%). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,38-7,29 (m, 5H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,52-5,49 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,74 (br d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,44 (br d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 0,13 (br d, $J = 14,0$ Hz, 3H), -0,05 (s, 3H).

Trinn L: Tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b)

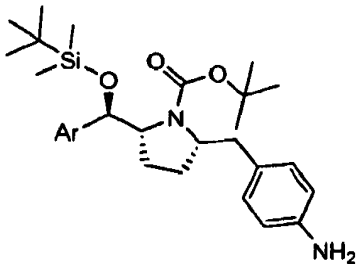


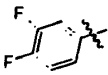
5

Fremstilt på samme måte som Trinn K men erstattet cis pyrrolidin-isomeren med trans-isomeren, *Tert-butyl (2R, 5R)-2-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat*. m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,41-7,30 (m, 5H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,56-6,50 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,72 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (br d, J = 13,7 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H).

De følgende mellomproduktene ble fremstilt fra de passende utgangsmaterialene ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor for mellomprodukt i-4a.

TABELL 1

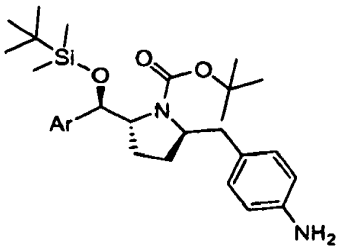
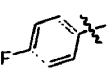
			
Mellomprodukt	Ar	Beregnet masse	MS (c/z) (MH) ⁺
i-4c		514,30	515,30
i-4d		514,30	515,30

<u>Mellomprodukt</u>	<u>Ar</u>	Beregnet masse	MS (c/z) (MH) ⁺
i-4e		532,30	533,30
i-4f		532,30	533,30

De følgende mellomproduktene ble fremstilt fra de passende utgangsmaterialene ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor for mellomprodukt i-4b.

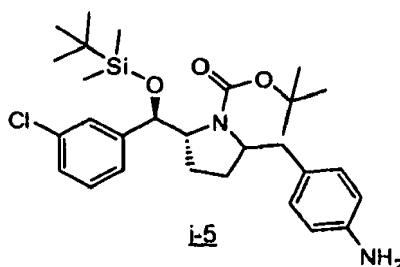
5

TABELL 2

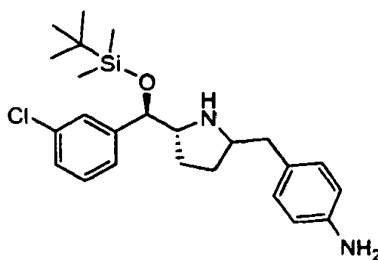
			
<u>Mellomprodukt</u>	<u>Ar</u>	Beregnet masse	MS (e/z) (MH) ⁺
i-4g		514,30	515,30
i-4h		514,30	515,30

MELLOMPRODUKT 5

- 10 Tert-butyl(5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy} (3-klorfenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-5)



Trinn A: 4-((5R)-5-[(R)-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}{(3-klorfenyl)metyl]-pyrrolidin-2-yl)metyl)anilin



5

Til en oppløsning av 100 mg (0,15 mmol) benzyl {4-[(3E, 5R, 6R)-5-
 {[(benzyloksy)karbonyl]amino-6-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-6-(3-klorfenyl)-2-
 oksoheks-3-en-1-yl]fenyl}karbamat (fra Trinn A, i-3) i 8 ml etylacetat ble det tilsatt
 10% palladium på karbon og suspensjonen ble satt under hydrogenatmosfære via en
 10 ballong av hydrogengass. Reaksjonen ble omrørt under hydrogen i 8 t ved rom-
 temperatur. Katalysatoren ble filtrert av ved bruk av et Gilmen 0,45 uM PTFE
 sprøytefilter og vasket med etylacetat (4 x 2 ml). Filtratet ble konsentrert til tørrhet
 under vakuum og residuet renses ved preparativ plate (1000 µM) ved eluering med 5%
 metanol i diklormetan hvilket ga tittelforbindelsen (33 mg, 51%). *m/z* (ES) 430, 432
 15 (M, M+2)⁺.

Trinn B: Tert-butyl(5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}{(3-klorfenyl)metyl]pyrrolidin-karboksylat (i-5)

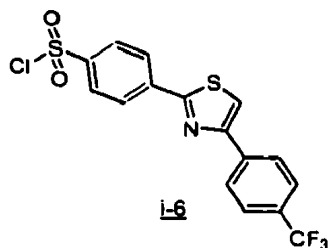
Til en oppløsning av 33 mg (0,07 mmol) 4-((5R)-5-[(R)-([tert-butyl(dimetyl)-
 20 silyl]oksy}{(3-klorfenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)metyl)anilin i 1 ml vannfri THF (fra
 Trinn A) ble det tilsatt tert-butylkarbonat (15,3 mg, 0,07 mmol), fulgt av TEA (13 µl,
 0,07 mmol) og den resulterende oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur under
 nitrogenatmosfære over natten. Reaksjonsblandingen ble plassert direkte på en
 preparativ plate (500 uM) og eluert med 30% etylacetat i heksan hvilket ga
 25 tittelforbindelsen (25 mg, 78%). *m/z* (ES) 530, 532 (M, M+2)⁺, 430, 432 (M-Boc, M-
 Boc+2)⁺.

MELLOMPRODUKT 6

4-{4-[4-(Trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}bensensulfonylchlorid (i-6)

30

54

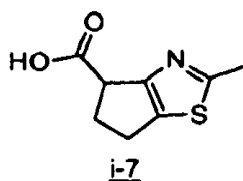


Mellomprodukt 6 kan fremstilles i henhold til publiserte fremgangsmåter, for eksempel, Ikemoto et al., Tetrahedron 2003, 59, 1317-1325.

5

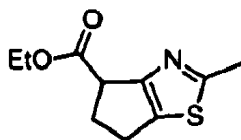
MELLOMPRODUKT 7

2-Metyl-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylsyre (i-7)



10

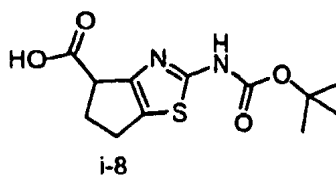
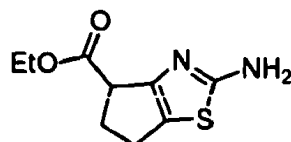
Trinn A: Etyl 2-metyl-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat



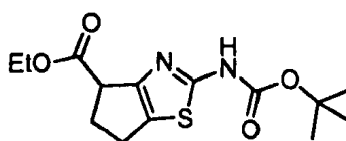
Til en oppløsning av etyl 2-oksosyklopentan-2-karboksylat (56 g, 359 mmol) i
 15 klorform (500 ml) avkjølt ved 0°C ble det tilsatt bromin (18,5 ml, 359 mmol) over ~20
 min. Etter fullført tilsetning ble blandingen hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd
 romtemperatur og omrørt over natten. Nitrogengass ble boblet gjennom blandingen i 90
 min for å fjerne det meste av HBr. Vasket med vann (500 ml), mettet NaHCO₃ (250
 ml), mettet NaCl (200 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residuet ble
 20 oppløst i EtOH (500 ml) og tioacetamid (26,9 g, 359 mmol) tilsatt, blanding omrørt ved
 romtemperatur i 1 t deretter ved tilbakeløp over natten. Blanding ble avkjølt og
 evaporert, og residuet fordelt mellom DCM og mettet NaHCO₃, organisk lag vasket
 med mettet NaCl, tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residuet renses ved MPLC
 (Biotage Horizon: 2 x FLASH 65i) eluent: 100% Heksaner (450 ml), gradient stigende
 25 fra 100% Heksaner til 25% EtOAc i Heksaner (1400 ml), deretter 25% EtOAc i
 Heksaner hvilket ga tittelforbindelsen (32 g, 42%) som en mørk olje. ¹HNMR (500
 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H),
 2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0Hz, 3H).

Trinn B: 2-Metyl-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylsyre (i-7)

Til en oppløsning av 31,5 g (149 mmol) etyl 2-metyl-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat i THF (450 ml) og metanol (100 ml) (fra Trinn A) ble det tilsatt en oppløsning av litiumhydroksid (149 ml av en 1M løsning, 149 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Organisk fase ble fjernet ved evaporasjon og vandig residue ekstrahert med Et₂O (2 x 250 ml) og surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1 M HCl (~170 ml) og mettet med fast NaCl. Ekstrahert med DCM (3 x 250 ml), kombinerte DCM lag tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Ekstrahert med DCM (3 x 250 ml), kombinerte DCM lag tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residue underlagt triturerings med acetonitril, filtrert og tørket hvilket ga tittelforbindelsen (7,1 g, 26%) som et offwhite fast stoff. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11,75 (br s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90-2,66 (m, 6H).

MELLOMPRODUKT 82-[(Tert-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3]tiazol-4-karboksylsyre (i-8)Trinn A: Etyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat

Fremstilt på samme måte som mellomprodukt (i-7) men erstattet tioacetamid i Trinn A med tiourea. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5,30 (br s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,0, 3H).

Trinn B: Etyl 2-[(tert-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-syklonpenta[α] [1,3] tiazol-4-karboksylat

Til en oppløsning av 230 mg (1,08 mmol) etyl 2-amino-5,6-dihydro-4*H*-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat i diklormetan (5 ml) (fra Trinn A) ble det tilsatt di-*tert* butyldikarbonat (236 mg, 1,08 mmol), trietylamin (0,15 ml, 1,08 mmol) og DMAP (13 mg, 0,11 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved
 5 romtemperatur i 2 t. Blandingen ble vasket med 1N HCl (10 ml), mettet NaCl (5 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residue renset ved MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+S) eluent: 100% Heksaner (100 ml), gradient 0-15% EtOAc i Heksaner (900 ml) deretter 15% EtOAc i Heksaner (500 ml) hvilket ga tittelforbindelsen (160 mg, 47%) som et hvitt skum. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9,23 (br s, 1H), 4,17 (q, J = 7:1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,55
 10 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Trinn C: 2-[(*Tert*-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksytsyre (i-8)

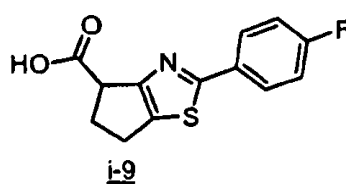
15

Fremstilt fra etyl 2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4*H*-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat (fra Trinn B) ved bruk av en fremgangsmåte analog med den funnet ved mellomprodukt (i-7) trinn B. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

20

MELLOMPRODUKT 9

2-(4-Fluorfenyl)-5,6-dihydro-4*H*-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksytsyre (i-9)



25

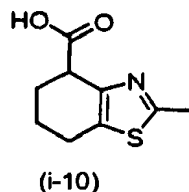
Fremstilt ved bruk av fremgangsmåter analog med de funnet ved mellomprodukt 7 (i-7) ved å erstatte tioacetamid med 4-fluortiobenzamid i trinn A. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,90 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,7, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H).

30

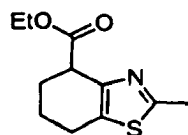
MELLOMPRODUKT 10

2-Metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksytsyre (i-10)

57



Trinn A: Etyl 2-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylat



5

Til en oppløsning av etyl 2-oksosykloheksankarboksylat (15 g, 88 mmol) i vannfri dietyleter (40 ml) avkjølt ved 0°C ble det tilsatt bromin (4,5 ml, 88 mmol) dråpevis over 15 minutter. Etter ferdig tilsetning ble blandingen hensatt i 90 min inntil
 10 oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. Blanding ble fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med mettet NaHCO₃, mettet NaCl, tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residue ble tatt opp i etanol (100ml) og tioacetamid (6,6 g, 88 mmol) tilsatt. Blanding omrørt ved romtemperatur i 1 t deretter ved tilbakeløp over natten. Blanding ble evaporert og residuet fordelt mellom mettet NaHCO₃ og DCM.
 15 Organisk lag tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residue renses ved MPLC (Biotage Horizon: FLASH 65i) eluent: 100% Heksaner (500 ml), gradient 0 til 25% EtOAc i Heksaner (1200 ml) deretter 25% EtOAc i Heksaner (1200 ml) hvilket ga tittelforbindelsen (6,14 g, 31%) som en blek orange olje. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 3,84 (t, J = 5,5, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H),
 20 2,18 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,1, 3H).

Trinn B: 2-Metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylsyre (i-10)

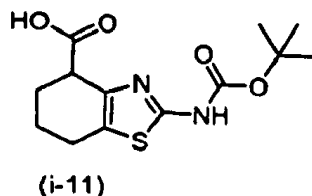
Fremstilt fra etyl 2-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylat (fra Trinn A) i henhold til fremgangsmåten skissert for mellomprodukt (i-7) trinn B.
 25 ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,26 (br s, 1H), 3,81 (q, J = 7,3 og 5,9, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

MELLOMPRODUKT 11

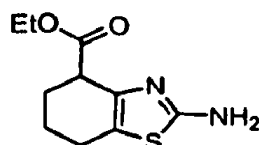
2-[(Tert-butoksykarbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylsyre (i-11)

30

58



Trinn A: Etyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylat



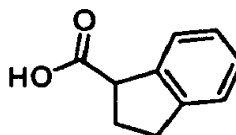
5

Fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet for mellomprodukt 10 (i-10) trinn A men erstatte tioacetamid med tiourea. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,28 (br s, 2H), 4,11 (q, $J = 7,3$, 2H), 3,71 (t, $J = 5,0$, 1H), 2,57-2,39 (m, 2H), 1,90 (m, 2H),
 10 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,3$, 3H).

Trinn B: 2-[(Tert-butoksykarbonyl)aminol-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylsyre (i-11)

15 Fremstilt fra etyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-4-karboksylat (fra Trinn A) i henhold til fremgangsmåtene beskrevet for mellomprodukt 8 (i-8) trinnene B og C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,70 (t, $J = 5,2$, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

20 MELLOMPRODUKT 12
Indan-1-karboksylsyre (i-12)

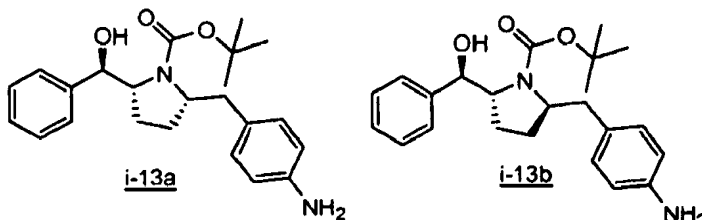


25 Fremstilt i henhold til fremgangsmåten i litteraturen, Journal of Organic Chemistry (2000), 65(4), 1132-1138.

MELLOMPRODUKT 13a og MELLOMPRODUKT 13b

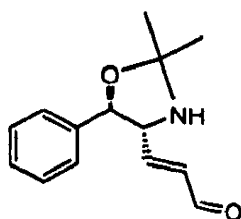
Tert-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl] pyrrolidin-1-karboksylat (i-13a);

Tert-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl] pyrrolidin-1-karboksylat (i-13b)



5

Trinn A: Tert-butyl (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetyl-4-[(1*E*)-3-oksoprop-1-en-1-yl]-5-fenyl-1, 3-oksazolidin-3-karboksylat

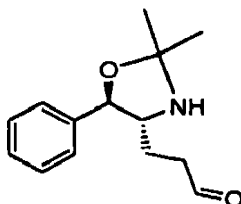


10

Til en oppløsning av *tert*-butyl (4*S*, 5*R*)-4-formyl-2, 2-dimetyl-5-fenyl-1,3-oksazolidin-3-karboksylat (20,9, 89,1 mmol) i CH₂Cl₂ (150 ml) ble det tilsatt (trifenylfosforanyliden) acetaldehyd (27,1 g, 89,1 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 40 t. Etter fjerning av 1/3 av løsningsmidlet ble heksaner i rikelig mengde tilsatt og det resulterende faste stoffet ble filtrert bort. Flash-kromatografi i et Biotage Horizon® system (silikagel, 0 til 20% etylacetat i heksaner-gradient deretter 20% etylacetat i heksaner) ga 16,3 g (72%) av tittelforbindelsen som en gul olje. LC/MS 354,3 (M+23).

15

Trinn B: Tert-butyl (4*R*, 5*R*)-2, 2-dimetyl-4-(3-oksopropyl)-5-fenyl-1,3-oksazolidin-3-karboksylat



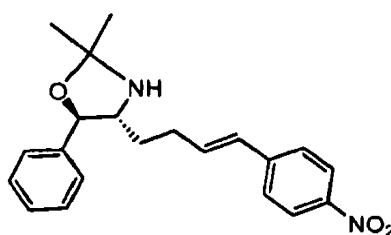
25

Til en oppløsning av *tert*-butyl (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetyl-4-[(1*E*)-3-oksoprop-1-en-1-yl]-5-fenyl-1,3-oksazolidin-3-karboksylat (19,6 g, 59,1 mmol) (fra Trinn A) i aceton (150 ml) ble det tilsatt 1,9 g 10% Pd/C og den resulterende suspensjonen ble omrørt

under en hydrogenballong ved omgivelsestemperatur i 24 t. Det faste stoffet ble filtrert bort på celite og filtratet konsentrert under vakuum. Residuet ble renset ved flash-kromatografi i et Biotage Horizon® system (silikagel, 0 til 20% etylacetat i heksaner-gradient deretter 20% etylacetat i heksaner) hvilket ga 11,5 g (58%) av
5 tittelforbindelsen som en fargeløs olje. LC/MS 356,3 (M+23).

Trinn C: Tert-butyl (4R, 5R)-2, 2-dimetyl-4-[(3E)-4-(4-nitrofenyl)but-3-en-1-yl]-5-fenyl-1,3-oksazolidin-3-karboksylat og tert-butyl (4R, 5R)-2,2-dimetyl-4-[(3Z)-4-(4-nitrofenyl)but-3-en-1-yl]-5-fenyl-1,3-oksazolidin-3-karboksylat

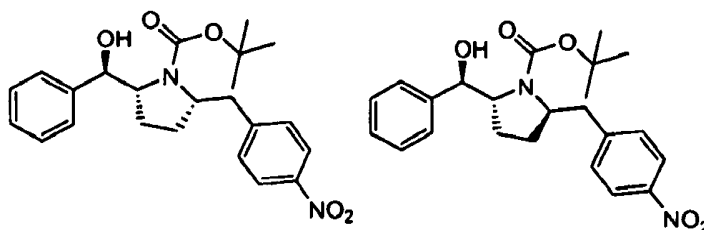
10



Til en oppløsning av tert-butyl (4R, 5R)-2, 2-dimetyl-4-(3-oksopropyl)-5-fenyl-1, 3-oksazolidin-3-karboksylat (10,0 g, 30,0 mmol) fra Trinn B i CH₂Cl₂ (200 ml) ble
15 det tilsatt (4-nitrobenzyl)trifenyl-fosfoniumbromid (21,5g, 45,0 mmol) fulgt av Et₃N (8,36 ml, 60,0 mmol). Den røde reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 48 t. Heksan (200 ml) ble hellt opp i reaksjonsblandingen og det faste stoffet ble filtrert bort. Flash-kromatografi i et Biotage Horizon® system (silikagel, 0 til 10% etylacetat i heksaner-gradient deretter 10% etylacetat i heksaner) ga 10,7 g
20 (79%) av tittelforbindelsene (*cis trans* blanding) som lyst gult skum LC/MS 475,4 (M+23).

Trinn D: Tert-butyl (2R, 5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat og tert-butyl (2R, 5R)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat

25



Til en oppløsning av ovennevnte *cis/trans*-blanding (7,86 g, 17,4 mmol) fra
30 Trinn C i etylacetat (100 ml) ble det tilsatt 50 ml 2N HCl løsning og den resulterende

blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 t og deretter oppvarmet til 45°C i 3 t. De flyktige stoffene ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende hvite faste stoffet ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (100 ml) og 15,1 ml (86,7 mmol) ⁱPr₂Net ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 7 t. Di-*tert*-butyldikarbonat (4,55 g, 20,8 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur over natten. Vann (200 ml) ble tilsatt og det ble ekstrahert med etylacetat (200 ml x 3). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flash-kromatografi i et Biotage Horizon® system (silikagel, 0 til 30% etylacetat i heksaner - radient) hvilket ga 1,61 g (22%) av tittelforbindelsene *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (*cis*) og 3,9 g (54%) av *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (*trans*). LC/MS 435,4 (M+23).

15 Trinn E: *Tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl) metyl]-pyrrolidin-1-karboksylat (i-13a)

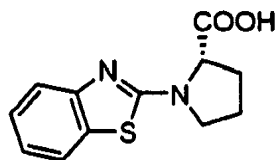
Til en oppløsning av ovennevnte (*cis*) *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (1,51 g, 3,66 mmol) fra Trinn D i etanol (20 ml) ble det tilsatt 0,1 g 10% Pd/C og den resulterende suspensjonen ble omrørt under en hydrogenballong ved omgivelsestemperatur i 5 t. Filtrering gjennom kelitt og fjerning av løsningsmidlet ga 1,40 g (100%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum som ble anvendt uten ytterligere rensing. LC/MS 405,3 (M+23).

25 Trinn F: *Tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]-pyrrolidin-1-karboksylat (i-13b)

Til en oppløsning av (*trans*) *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (3,90 g, 9,46 mmol) fra Trinn D i etanol (40 ml) ble det tilsatt 0,4 g 10% Pd/C og den resulterende suspensjonen ble omrørt under en hydrogenballong ved omgivelsestemperatur i 6 t. Det faste stoffet ble filtrert bort gjennom kelitt. Etter fjerning av løsningsmidlet, ga flash-kromatografi i et Biotage Horizon® system (silikagel, 0 til 30% etylacetat i heksaner-gradient deretter 30% etylacetat i heksaner) 2,30 g (64%) av tittelforbindelsen som et hvitt skum. LC/MS 405,3 (M+23).

35 MELLOMPRODUKT 14

(2*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (i-14):



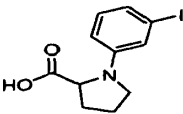
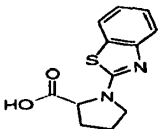
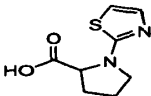
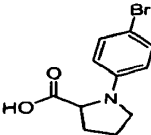
Til en oppløsning av 28 mg (0,24 mmol) L-prolin i N, N-dimetylformamid (3 ml) ved omgivelsestemperatur ble det tilsatt 51 mg (0,24 mmol) 2-brombenzotiazol, 100 mg (0,72 mmol) kaliumkarbonat og 6 mg (0,03 mmol) kobberiodid. Reaksjonsblandingens ble omrørt ved 100°C over natten. Den ble deretter filtrert og renses ved reverse-fase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-60% 0,1 % trifluoreddiksyre i acetonitril/0,1 % trifluoreddiksyre i vann-gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga 35 mg 60% av tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 2 H), 2,37 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 3H). LC/MS 249,3 (M+1)

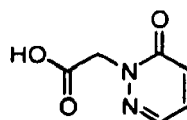
MELLOMPRODUKTENE 15-22

De følgende N-substituerte L-prolin mellomproduktene ble fremstilt fra passende utgangsmaterialer ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor og fremgangsmåter kjent på området.

TABELL 3

MELLOM-PRODUKT	STRUKTUR	BEREGNET MASSE	MS (E/Z) (MH) ⁺
i-15		260,12	260,76(M) 262,66(M+2)
i-16		221,25	222,40
i-17		225,67	225,42 (M) 227,06 (M+2)
i-18		270,12	269,98 (M) 271,92 (M+2)

<u>MELLOM- PRODUKT</u>	<u>STRUKTUR</u>	BEREGNET MASSE	MS (E/Z) (MH) ⁺
i-19		317,12	317,92
i-20		248,30	249,30
i-21		198,24	199,15
i-22		270,12	269,90 (M) 271,96 (M+2)

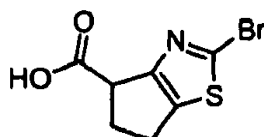
MELLOMPRODUKT 23(6-Oksopyridazin-1(6H)-yl)eddiksyre (i-23)

5

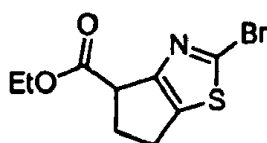
Til en oppløsning av 3-klor-6-oksopyridazin-1(6H)-yl)eddiksyre (1g, 5,30 mmol, ChemBridge) i 40 ml metanol ble det tilsatt 100 mg 10% palladium på karbon og den resulterende suspensjonen ble satt under hydrogenatmosfære og omrørt kraftig i
 10 fire t ved romtemperatur. Katalysatoren ble filtrert bort ved Gilmen 0,45 µM PFTE sprøefilter og filtratet konsentrert under vakuum. Residuet ble anvendt uten noen ytterligere rensing. ¹H NMR (D₂O): δ 9,07 (dd, J = 1,6, 3,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,1, 9,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,6, 9,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H). LC/MS 155,09 (M+1)

15 MELLOMPRODUKT 24Fremstilling av 2-brom-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylysyre (i-24)

64



Trinn A: Etyl 2-brom-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylat

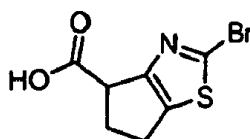


5

Til en oppløsning av *tert*-butylnitril (4,2 ml, 35,3 mmol) og kobber(II) bromid (6,3 g, 28,3 mmol) i acetonitril (100 ml) ble det tilsatt porsjonsvis etyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat (5g, 23,6 mmol). Straks tilsetningen var fullført ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 3 t. Blanding ble
 10 hellt opp i 2 M HCl (600 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 ml), kombinerte EtOAc lag ble vasket med 1M HCl (500 ml), vann (250 ml), mettet NaHCO₃ (200 ml), mettet NaCl (150 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert. Residuet renses ved
 15 MPLC (Biotage Horizon: FLASH 40 M) eluent: 100% heksaner (100 ml), gradient stigende fra 100% Heksaner til 25% EtOAc i Heksaner (750 ml), deretter 25% EtOAc i Heksaner (700 ml) hvilket ga 1,87 g (29%) som en lys orange olje. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,77 (q, J = 7,3, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

Trinn B: 2-Brom-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylsyre

20



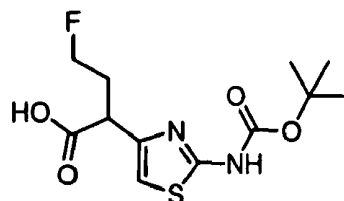
En oppløsning av produktet fra Trinn A (4,92 g, 17,82 mmol) ble oppløst i metanol (20 ml) og tilsatt dråpevis til en blanding av 5 N NaOH (4,25 ml, 21,25
 25 mmol), vann (16 ml) og metanol (30 ml). Etter at tilsetningen var fullført ble blandingen omrørt i 2 t. Metanol ble fjernet ved evaporasjon og pH av den gjenværende vandige fasen ble justert til ~ 2,5 med konsentrert HCl. Blanding ble mettet med fast NaCl og ekstrahert med EtOAc (x3); kombinerte EtOAc-lag ble vasket med mettet NaCl, tørket over Na₂SO₄ og behandlet med aktivert trekull over natten.
 30 Den filtrerte blandingen ble evaporert. Residuet ble underlagt triturerings med EtOAc, og det faste stoffet filtrert hvilket ga 1,94 g av det ønskede produktet. Moderlutene ble

evaporert og rensed ved MPLC ved bruk av en gradient stigende fra 100% Heksaner til 100% EtOAc i Heksaner hvilket ga ytterligere 0,82 g av tittelproduktet (2,76 g totalt, 62%) som et off hite fast stoff. ^1H NMR (500MHz CDCl_3) δ : 4,04 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H).

5

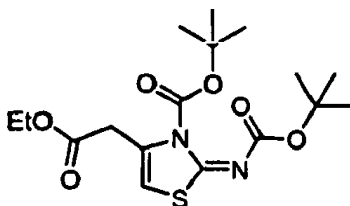
MELLOMPRODUKT 25

Fremstilling av 2-{2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-4-fluorbutansyre (i-25)



10

Trinn A: *Tert*-butyl (2*E*)-2-[(*tert*-butoksykarbonyl)inimo]-4-(2-etoksy-2-eksoetyl)-1,3-tiazol-3(2*H*)-karboksylat



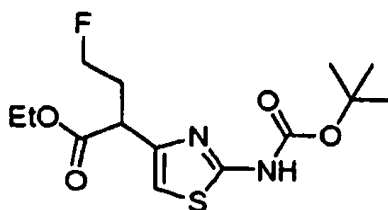
15

Til en oppløsning av etyl 2-amino tiazol-4-acetat (8 g, 43 mmol) i DCM (75 ml) ble det tilsatt di-*tert*-butyldikarbonat (20,63 g, 95 mmol), Hunig's Base (16,51 ml, 95 mmol) og DMAP (1,57 g, 12,89 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble vasket med vann, mettet NaCl, tørket over MgSO_4 , filtrert og evaporert. Residuet ble rensed ved MPLC ved anvendelse av en gradient som stiger fra 100% Heksaner til 50% EtOAc i Heksaner hvilket ga tittelforbindelsen 12,5 g (75%) som et hvitt fast stoff. ^1H NMR (500MHz CDCl_3) δ : 7,02 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 7,3$, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,51 (s, 18H), 1,25 (t, $J = 7,3$, 3H).

20

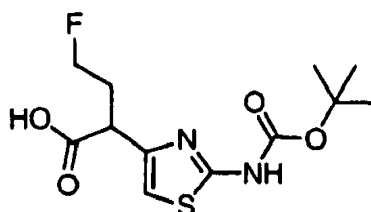
Trinn B: Etyl 2-(2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl)-4-fluorbutanoat

25



Til en oppløsning av produktet fra Trinn A (7,5 g, 19,4 mmol) i vannfri THF (100 ml) avkjølt ved -78°C ble det tilsatt butyllitium (8,54 ml av en 2,5 M løsning, 21,35 mmol), fulgt av 1-iod-2-fluoretan (6,75 g, 38,8 mmol) og blandingen ble omrørt ved -78°C i 1 t og ble deretter hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. En 10% vekt/vekt oppløsning av sitronsyre (21 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingens ble evaporert for å fjerne THF og fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med EtOAc (x3). De kombinerte EtOAc-lagene ble vasket med vann, mettet NaCl, tørket over MgSO_4 , filtrert og evaporert. Residuet ble rensert ved MPLC eluent: med gradient stigende fra 100% Heksaner til 25% EtOAc i Heksaner. Videre rensing ved PREP-HPLC på en C18 kolonne ved anvendelse av en gradient som stiger fra 100% vann til 95% acetonitril i vann +0,05% TFA ga tittelforbindelsen 500 mg (7%). ^1H NMR (500MHz CDCl_3) δ : 8,22 (br s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,32-4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 2H), 3,95 (t, $J = 7,5$, 1H), 2,40- 2,52 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,1$, 3H).

Trinn C: 2-{2-[(*Tert*-butoksykarbonyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-4-fluorbutansyre



20

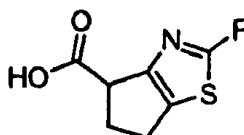
Til en oppløsning av produktet fra Trinn B (100 mg, 0,3 mmol) i en blanding av THF (1 ml) og metanol (0,3 ml) ble det tilsatt en oppløsning av litiumhydroksid (0,3 ml av en 1 M løsning, 0,3 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. 1N HCl (0,3 ml, 0,3 mmol) ble tilsatt og blandingen evaporert til tørrhet. Det resulterende råproduktet ble anvendt umiddelbart uten rensing.

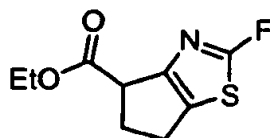
25

MELLOMPRODUKT 26

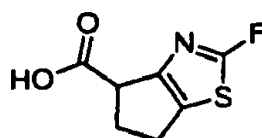
Fremstilling av 2-fluor-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]-taizol-4-karboksylysyre (i-26)

30



Trinn A: Etyl 2-fluor-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d]tiazol-4-karboksylat

5 Etyl 2-amino-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylat [Fra Trinn A, Mellomprodukt 8] (2 g, 9,4 mmol) ble oppløst i fluorborsyre (5,17 g, 28,3 mmol) og blandingen ble avkjølt til punktet like før det fryser (~5°C). Nitrosonium tetrafluorborat (1,1 g, 9,4 mmol) ble tilsatt porsjonsvis og blandingen ble omrørt ved 0°C i 20 min. Dietyleter (60 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved -50°C i 30
 10 min. Filtrert og det faste stoffet vasket med dietyleter og lufttørket. Det faste stoffet ble tatt opp i toluen (70 ml) og oppvarmet til 90°C i 30 min. Blandingens ble avkjølt og evaporert, og det rå residuet ble rensset ved MPLC (eluent: gradient stiger fra 100% Heksaner til 40% EtOAc i Heksaner) hvilket ga tittelforbindelsen 390 mg (19%) som en gul olje. ¹H NMR (500MHz CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 3,93 (dd, J = 7,0 og 5,0,
 15 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

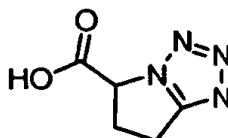
Trinn B: 2-Fluor-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]-taizol-4-karboksylsyre

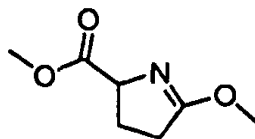
20

Til en oppløsning av produktet fra Trinn A (100 mg, 0,456 mmol) i en blanding av THF (1,5 ml) og metanol (0,5 ml) ble det tilsatt en oppløsning av litiumhydroksid (0,558 ml av en 1 M løsning, 0,588 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. 1N HCl (0,558 ml, 0,558 mmol) ble tilsatt og blandingen
 25 evaporert til tørrhet. Det resulterende rå produktet ble anvendt umiddelbart uten rensing.

MELLOMPRODUKT 27Fremstilling av 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazol-5-karboksylsyre (i-27)

30

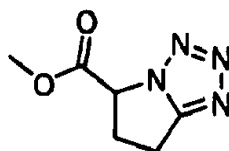


Trinn A: Metyl 5-metoksy-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-karboksylat

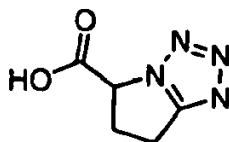
5 Metyl 5-metoksy-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-karboksylat ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten som beskrevet i referanse: Wick, A., Bartlett, P, og Dolphin, D; Helvetica Chimica Vol. 54 Fasc. 2 (1971).

Trinn B: Metyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazol-5-karboksylat

10



Til en oppløsning av utgangs- metyl 5-metoksy-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-karboksylat (900 mg, 6,04 mmol) i 4 ml eddiksyre ble det tilsatt natriumazid (975 mg, 12,08 mmol) og den resulterende suspensjonen ble oppvarmet til 60°C og omrørt
15 kraftig i 48 t. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med 35 ml etyleter. Fast kaliumkarbonat ble tilsatt til oppløsningen som ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. De faste stoffene ble filtrert bort via frittet trakt, vasket med kald etyleter og konsentrert under vakuum. Fast stoff ble presipitert under konsentrasjon og ble filtrert bort etter konsentrasjon til en femtedels volum. De faste
20 stoffene ble vasket én gang med kald eter (3 ml) og tørket under høyt vakuum over natten hvilket ga tittelforbindelsen (308 mg, 31%). LC-MS: m/z (ES) = 169 (MH)⁺.

Trinn C: 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazol-5-karboksylsyre

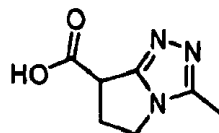
25

Til en oppløsning av metyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-d]tetrazol-5-karboksylat (300 mg, 1,78 mmol) i THF/vann/MeOH ble det tilsatt LiOH (214 mg, 8,92 mmol) og den resulterende oppløsningen ble oppvarmet ved oljebad til 60°C i 16 t. (Rundbunnet ble utstyrt med en kondensator.) Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og
30 konsentrert for å fjerne organiske løsningsmidler. Det vandige laget ble deretter surgjort til pH på ~5 ved bruk av 2N HCl. Blandingen ble konsentrert til tørrhet under

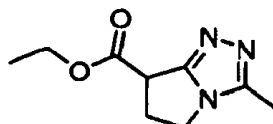
vakuum, og underlagt azeotrop behandling med toluen (2 x 20 ml) for å sikre at alt vann ble fjernet. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensing med litiumklorid som et biprodukt. LC-MS: m/z (ES) = 155 (MH)⁺.

5 MELLOMPRODUKT 28

Fremstilling av 3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-karboksyl-syre (i-28)



10 Trinn A: Etyl 3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]-triazol-7-karboksylat

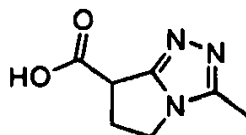


Ref: Lawson, Edward C, etc., Tet. Lett. 41 (2000) s. 4533-4536

- 15 Oppløst kommersielt tilgjengelig etyl 2-okso-3-pyrrolidin-5-karboksylat (2,50 g, 15,91 mmol) i 30 ml diklormetan i 50 ml rundbunnet kolbe. Til denne oppløsningen ble det tilsatt trimetyloksoniumtetrafluorborat (2,59 g, 17,5 mmol) som et fast stoff og renses med 20 ml diklormetan. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer og LC/MS indikerte at mellomproduktet metyl 5-metoksy-3,4-
- 20 dihydro-2H-pyrrol-4-karboksylat var blitt dannet. Ved dette punktet ble acetohydrazid (1,18 g, 15,91 mmol) innført som et fast stoff til blandingen og den resulterende oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Oppløsningen ble deretter konsentrert under vakuum for å fjerne all diklormetan og residuet ble deretter tatt opp i 100 ml n-butanol som ble oppvarmet ved tilbakeløp i et oljebad innstilt ved 120°C over
- 25 natten. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum. Residuet ble renses ved seksten 1500 µm silikagel preparative plater ved eluering med 90:10 diklormetan:metanol løsningsmiddelsystem. Produktet ble ekstrahert fra silikagelen ved bruk av 85:15 diklormetan:metanol hvilket ga tittelforbindelsen (454 mg, 11%). ¹H NMR (500MHz DMSO-d₆) δ: 4,16-4,06 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H),
- 30 2,85-2,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (dt, J = 6,7, 13,9 Hz, 2H), 1,32 (dt, J = 6,7, 14,0 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

Trinn B: 3-Metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-karboksylsyre

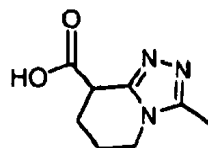
70



Til en oppløsning av etyl 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]-triazol-7-karboksylysyre (400 mg, 2,05 mmol) i THF/vann/MeOH ble det tilsatt LiOH (250 mg, 10,25 mmol) og den resulterende oppløsningen ble oppvarmet ved oljebad til 60°C i 16 t. (Rundbunnet ble utstyrt med en kondensator.) Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert for å fjerne organiske løsningsmidler. Det vandige laget ble deretter surgjort til pH ~5 ved bruk av 2N HCl. Blandingen ble konsentrert til tørrhet under vakuum, og underlagt azeotrop behandling med toluen (2 x 20 ml) for å være sikker på at alt vann ble fjernet. Materialet ble anvendt uten ytterligere rensing med litiumklorid som et biprodukt. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 29

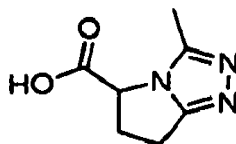
Fremstilling av 3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-karboksylysyre, (i-29)



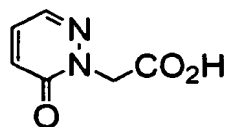
Fremstilt ved bruk av fremgangsmåter analoge med de funnet for mellomprodukt 28 (i-28) ovenfor ved å erstatte etyl 2-oksopyrrolidin-3-karboksylat med etyl 2-oksopiperidin-3-karboksylat. LC-MS: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 30

Fremstilling av 3-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrrololo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-karboksyl-syre (i-30)

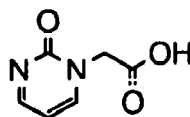


Fremstilt ved bruk av fremgangsmåter analoge med de funnet for mellomprodukt 28 (i-28) ovenfor men erstatte etyl 2-oksopyrrolidin-3-karboksylat med metyl 5-oksopyrrolidin-2-karboksylat. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 31Fremstilling av [6-oksopyridazin-1(6H)-yl]eddiksyre (i-31)

5

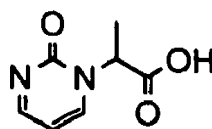
Til 3-klor-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]eddiksyre (1,00 g, 5,30 mmol) i metanol (40 ml) ble det tilsatt 100 mg 10% Pd/C. Etter at reaksjonsblandingen var omrørt ved omgivelsestemperatur under en H₂ ballong i 1 t ble Pd filtrert bort gjennom kelitt. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* og rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* ga tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk stoff. ¹H NMR (D₂O): δ 8,06 (dd, J = 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). LC/MS 155.2 (M+1).

15 MELLOMPRODUKT 32Fremstilling av [2-oksopyrimidin-1(2H)-yl]eddiksyre (i-32)

20 Til 2-hydroksypyrimidinhydroklorid (1,00 g, 7,54 mmol) og kloreddiksyre (0,713 g, 7,54 mmol) ble det tilsatt 5 N natriumhydroksid-oppløsning (4,5 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 105 °C i 2 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur og nøytralisering med 2 M saltsyre (3,8 ml), ble tittelforbindelsen oppsamlet ved krystallisering og filtrering som et blekt gult fast stoff. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 3,9, 3,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H). LC/MS 155,2 (M+1).

MELLOMPRODUKT 33Fremstilling av 2-[2-oksopyrimidin-1(2H)-yl]propionsyre (i-33)

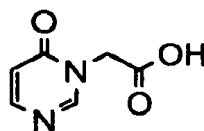
30



Til 2-hydroksypyrimidinhydroklorid (1,27 g, 9,54 mmol) ble det tilsatt 5 N natriumhydroksid-oppløsning (5,7 ml) fulgt av (2S)-2-brompropionsyre (0,95 ml, 11 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80° C i 4 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble den nøytralisert med 2N saltsyre (4,8 ml) og deretter direkte
 5 rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-50% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vanngradient). Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC/MS 169,1 (M+1).

MELLOMPRODUKT 34

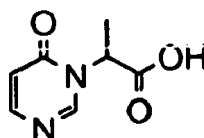
10 Fremstilling av [6-oksopyrimidin-(6H)-yl]eddiksyre (i-34)



Til pyrimidin-4(3H)-on (0,608 g, 6,33 mmol) ble det tilsatt 5 N
 15 natriumhydroksid-oppløsning (2,5 ml) fulgt av kloreddiksyre (0,598 g, 6,33 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 105 °C i 2 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble den nøytralisert med 2 N saltsyre (3,2 ml) og deretter direkte rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* ga
 20 tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H). LC/MS 155,1 (M+1).

MELLOMPRODUKT 35

25 Fremstilling av 2-[6-oksopyrimidin-1(6H)-yl]propionsyre (i-35)



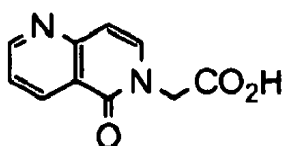
Til pyrimidin-4(3H)-on (0,908 g, 9,45 mmol) ble det tilsatt 5 N
 30 natriumhydroksid-løsning (3,8 ml) fulgt av (2R)-2-brompropionsyre (0,95 ml, 11 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 85 °C i 1 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble den nøytralisert med 2 M saltsyre (5,2 ml) og deretter direkte rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i

acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,5 Hz, 3H). LC/MS 169,1 (M+1).

5

MELLOMPRODUKT 36

Fremstilling av [5-okso-1,6-naftyridin-6(5H)-yl]eddiksyre (i-36)



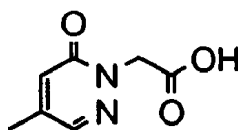
10

Til 1,6-naftyridin-5(6H)-on (0,625 g, 4,28 mmol) ble det tilsatt 5 M natriumhydroksid-løsning (1,7 ml) fulgt av kloreddiksyre (0,404 g, 4,28 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100°C i 2 t. Etter avkjøling til omgivelses-temperatur og nøytralisering med 2 N saltsyre (2,1 ml), ble tittelforbindelsen oppsamlet ved filtrering som et gult fast stoff. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13,1 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H). LC/MS 205,2 (M+1).

15

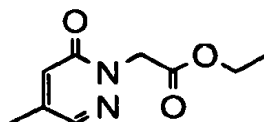
MELLOMPRODUKT 37

Fremstilling av [4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]eddiksyre (i-37)



Trinn A: Etyl [4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]acetat

25



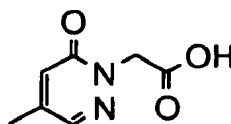
5-Hydroksy-4-metylfuran-2(5H)-on (1,19 g, 10,4 mmol) og etylhydrazinoacetat-hydroklorid (1,61 g, 10,4 mmol) i 95% etanol (20 ml) ble tilbakeløpskokt i 2 t. Fjerning av løsningsmidlet *in vacuo* fulgt av rensing ved bruk av et Biotage Horizon® system

30

(0-50% etylacetat/ heksaner-blanding) ga etyl [4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]acetat som et gult krystallinsk stoff. LC/MS 219,2 (M+23).

Trinn B: [4-Metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]eddiksyre

5

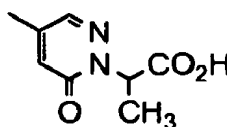


Til etyl [4-metyl-6-oksopyridazin-(6H)-yl]acetat (0,575 g, 2,93 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml), metanol (2 ml) og vann (2 ml) ble det tilsatt 1 N litiumhydroksid-løsning (2,9 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 t. Etter nøytralisering med trifluoreddiksyre, ble reaksjonsblandingen direkte rensed ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-45% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen. LC/MS 169,2 (M+1).

15

MELLOMPRODUKT 38

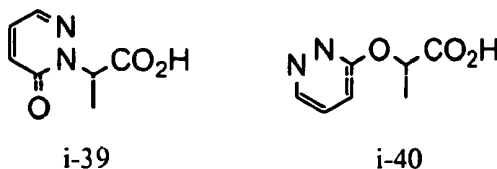
Fremstilling av 2-[4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]propionsyre (i-38)



Til etyl [4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]acetat (0,132 g, 0,673 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) ved -78°C ble det tilsatt 1M litiumheksametyldisilazan-oppløsning (0,74 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 15 min deretter ble det tilsatt metyliodid (0,046 ml, 0,74 mmol). Etter omrøring ved -78 ° C i 2 t fikk reaksjonsblandingen oppnå omgivelsestemperatur over 0,5 t. Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* fulgt av rensing ved bruk av et Biotage Horizon® system (0-50% etylacetat/ heksaner-blanding) ga etyl 2-[4-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]propanoat som olje. Til 88 mg (0,42 mmol) av ovennevnte olje i tetrahydrofuran (0,3 ml), vann (0,2 ml) og metanol (0,2 ml) ble det tilsatt 5 N natriumhydroksid-løsning (0,2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 t deretter nøytralisert med 2 N saltsyre og rensed ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/0.1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). Fjerning av de flyktige stoffene *in vacuo* ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC/MS 183,2 (M+1).

MELLOMPRODUKTENE 39 og 40

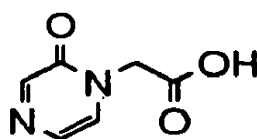
Fremstilling av 2-[6-okso-1,2,3,4-tetrahydropyridazin-1(6H)-yl]propionsyre og 2-(pyridazin-3-yloksy)-propionsyre (i-39 og i-40)



Til 3(2*H*)-pyridazinon (1,19 g, 12,3 mmol) ble det tilsatt 5 N natriumhydroksid-oppløsning (4,9 ml) fulgt av (2*S*)-2-brompropionsyre (1,1 ml, 12,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90 °C i 1 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 2 M saltsyre (6,2 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble direkte renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). O-alkyleringsproduktet 2-(pyridazin-3-yloksy)propionsyre ble eluert raskt. De rene fraksjonene ble oppsamlet og løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo* hvilket ga de to tittelforbindelsene, begge som blekt gult fast stoff. 2-[6-Oksopyridazin-1(6*H*)-yl]propionsyre (i-39): ¹H NMR (D₂O): δ 8,07 (dd, *J* = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). 2-(pyridazin-3-yloksy)propionsyre (i-40): ¹H NMR (D₂O): δ 9,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

MELLOMPRODUKT 41

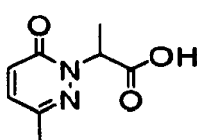
Fremstilling av [2-okso-1,2,3,4-tetrahydropyrazin-1(2*H*)-yl]eddiksyre (i-41)



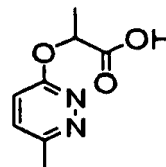
Pyrazin-2(1*H*)-on (0,333 g, 3,47 mmol) ble tilsatt 5 N natriumhydroksid-oppløsning (2,1 ml) fulgt av kloreddiksyre (0,524 g, 5,54 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 2 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 2 N saltsyre (3,5 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble direkte renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et gult fast stoff. LC/MS 155,2 (M+1).

MELLOMPRODUKTENE 42 og 43

Fremstilling av 2-[3-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]propionsyre og 2-[(6-metylpyridazin-3-yl)oksy]propionsyre (i-42 og i-43)



i-42

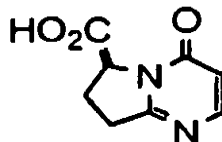


i-43

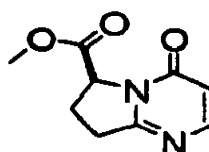
Til 6-metylpyridazin-3(2H)-on (0.510 g, 4,63 mmol) ble det tilsatt 5 N natriumhydroksid-oppløsning (1,85 ml) fulgt av 2-brompropionsyre (0,709 g, 4,63 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90°C i 1 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 2 M saltsyre (5,0 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble direkte renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 8-20% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). O-alkyleringsproduktet ble eluert raskt. De rene fraksjonene ble oppsamlet og lyofilisert over natten hvilket ga de to tittelforbindelsene. LC/MS 183,2 (M+1). 2-[3-metyl-6-oksopyridazin-1(6H)-yl]-propionsyre (i-42): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H). 2-[(6-metylpyridazin-3-yl)oksy]propionsyre (i-43): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

MELLOMPRODUKT 44

Fremstilling av [(6S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidin-6-karboksylsyre (i-44)



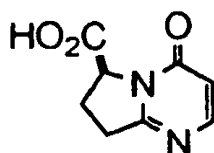
Trinn A: Metyl [(6S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidin-6-karboksylat



Metyl (2S)-5-metoksy-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-karboksylat (4,19 g, 26,6 mmol) og 3-azatrisyklo[4.2.1.0^{2,5}]non-7-en-4-on (2,4 g, 17,8 mmol) ble oppvarmet ved 110°C over natten. Rensing ved bruk av et Biotage Horizon® system (0-100% etylacetat/heksaner-blanding) ga tittelforbindelsen metyl [6(S)-4-okso-4,6,7,8-tetra-

5 hydropyrrolo[1,2-^a]pyrimidin-6-karboksylat og mellomproduktet metyl (7S)-9-okso-3,8-diazatetrasyklo[9.2.1.0^{2,10}.0^{4,8}]tetradeka-3,12-dien-7-karboksylat. Mellomproduktet ble oppvarmet ved 150° C i 45 min hvilket ga tittelforbindelsen uten ytterligere rensing. LC/MS 195,2 (M+1).

10 Trinn B: [(6S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-]pyrimidin-6-karboksylsyre



Metyl [6(S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-^a]pyrimidin-6-karboksylat (9,95 g, 51,2 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml), metanol (40 ml) og en oppløsning av

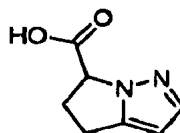
15 litiumhydroksid (3,32g, 77 mmol) i vann (40 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 t. 2 N saltsyre (38,5 ml) ble tilsatt for å nøytralisere reaksjonsblandingen som deretter ble direkte rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). O-

alkyleringsproduktet ble eluert raskt. De rene fraksjonene ble oppsamlet og lyofilisert

20 over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). LC/MS 181,2 (M+1).

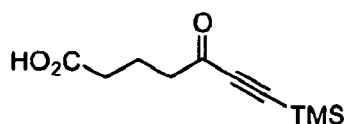
MELLOMPRODUKT 45

25 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-6-karboksylsyre (i-45)



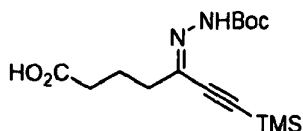
Trinn A: 7-(Trimetylsilyl)-5-oksohept-6-ynoic syre

30



Dette mellomproduktet ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten funnet i: Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 982.

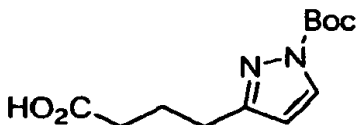
5 Trinn B: (5Z)-5-[(Tert-butoksykarbonyl)hydrazono]-7-(trimetylsilyl)hept-6-ynoic syre



10 Til en omrørt oppløsning av 54,0 g (254 mmol) 7-(trimetylsilyl)-5-oksohept-6-ynoic syre fra Trinn A ovenfor i 750 ml IPA under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 33,6 g (254 mmol) *tert*-butyl karbazat. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 t ved omgivelsestemperatur og deretter evaporert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Dette ga tittelforbindelsen som en gul gummi som ble anvendt uten ytterligere rensing (77 g, 93%). LC-MS: m/z (ES) 327 (MH)⁺.

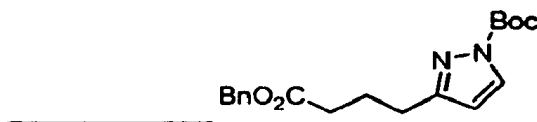
15

Trinn C: 4-[1-(Tert-butoksykarbonyl)-1H-pyrazol-3-yl]butansyre



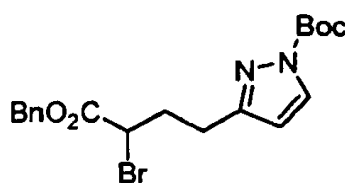
20 Til en omrørt oppløsning av 77,0 g, (236 mmol) (5Z)-5-[(*tert*-butoksykarbonyl)hydrazono]-7-(trimetylsilyl)hept-6-ynoic syre fra Trinn B ovenfor i 500 ml THF ble det tilsatt 350 ml (350 mmol) av en 1,0 M oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid i THF over 30 min. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 48 t og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*.
 25 Residuet ble fortynnet med 1 liter av en 5% vandig eddiksyreløsning og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 350 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann (2 x 100 ml), og saltoppløsning (150 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det rå residuet ble rensed ved silikagelkromatografi ved eluering med 3% eddiksyre og 35% etylacetat i heksan-
 30 blanding hvilket ga tittelforbindelsen som en gul olje (60 g, kvantitativt utbytte). LC-MS: m/z (ES) 255 (MH)⁺.

Trinn D: *Tert*-butyl 3-[4-(benzyloksy)-4-oksobutyl]-1H-pyrazol-1-karboksylat



Til en omrørt oppløsning av 60,0 g (236 mmol) 4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H* pyrazol-3-yl]butansyre fra Trinn C ovenfor i 400 ml DMF ble det tilsatt 48,9 g (354
 5 mmol) kaliumkarbonat fulgt av dråpevis tilsetning av 40,0 ml (300 mmol) benzylbromid. Den resulterende blandingen ble omrørt i 24 t, quenched med vann, og ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det rå residuet ble rensert ved silikagelkromatografi ved eluering med 30% etylacetat i
 10 heksaner hvilket ga tittelforbindelsen som en gul olje (55,6 g, 68,4%). LC-MS: *m/z* (ES) 345 (MH)⁺.

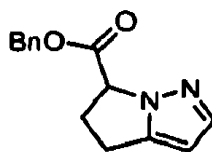
Trinn E: *Tert*-butyl 3-[4-(benzyloksy)-3-brom-4-oksobutyl]-1*H*-pyrazol-1-karboksylat



15

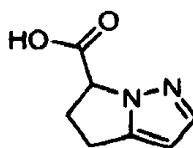
Til en omrørt oppløsning av 27,5 g (80,0 mmol) *tert*-butyl 3-[4-(benzyloksy)-4-oksobutyl]-1*H*-pyrazol-1-karboksylat fra Trinn D ovenfor i 250 ml vannfri THF ved -78°C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 88 ml (88 mmol) av en 1,0 M
 20 oppløsning av natrium bis(trimetylsilyl)amid i vannfri THF. Den resulterende mørke gule oppløsningen ble omrørt i 1 t ved -78°C og deretter ble 12 ml (96 mmol) klor-trimetylsilan tilsatt dråpevis over 5 min. Den resulterende blandingen ble omrørt i 25 min og i løpet av denne tiden fikk reaksjonen en lysegul farge. Deretter ble 16 g (88 mmol) fast *N*-bromsuccinimid tilsatt i én porsjon og den resulterende blandingen ble
 25 omrørt i 3 t ved -78°C fulgt av gradvis oppvarming til 0°C over 1 t. Reaksjonen ble quenched med en mettet vandig ammoniumkloridløsning og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som en gul gummi. Det rå produktet viser seg å være en
 30 1:1-blanding av utgangsmaterialene og det ønskede produktet ved NMR og ble anvendt uten ytterligere rensing i neste trinn. LC-MS: *m/z* (ES) 424 (MH)⁺.

Trinn F: Benzyl 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-karboksylat



Til en omrørt oppløsning av 16,9 g (40,0 mmol) *tert*-butyl 3-[4-(benzyloksy)-3-brom-4-oksobutyl]-1*H*-pyrazol-1-karboksylat fra Trinn E ovenfor i 50 ml diklormetan ble det tilsatt 50 ml TFA. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 t ved omgivelsestemperatur og deretter ble alle flyktige stoffer evaporert *in vacuo*. Residuet ble deretter fortynnet med 50 ml toluen og evaporert igjen *in vacuo* for å fjerne all gjenværende TFA. Det ubehandlede materialet ble deretter oppløst i 125 ml vannfri
 10 aceton og 14,0 g (100 mmol) fast kaliumkarbonat ble langsomt tilsatt over 15 min fulgt av 1,2 g (8,0 mmol) natriumiodid. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet ved tilbakeløp i 16 t, avkjølt til romtemperatur og evaporert til tørrhet *in vacuo*. Residuet ble fortynnet med 100 ml av en mettet, vandig ammoniumkloridløsning og deretter ekstrahert med etylacetat (3x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble
 15 vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 10-80% etylacetat i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi 6,2 g (64 % utbytte). LC-MS: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

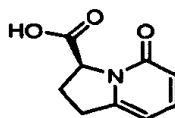
20 Trinn G: 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-karboksylsyre



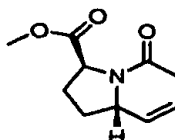
En 100 ml rundbunnet kolbe under en atmosfære av nitrogen ble fylt med 0,600 mg (0,560 mmol) av 10 vektprosent palladium på aktivert karbon og fuktet med 10 ml
 25 etanol. Deretter ble en oppløsning av 6,0 g (0,025 mol) benzyl 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazol-6-karboksylat fra Trinn F ovenfor i 40 ml etanol tilsatt og blandingen plassert under en atmosfære av hydrogen. Reaksjonen ble omrørt i 3 t og deretter filtrert gjennom en pute av Celite®. Puten ble vasket med 20 ml etanol og filtratet ble evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff
 30 (3,7 g, kvantitativt utbytte). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,87 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 2,94-2,82 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 153 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 46

(3S)-5-Okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksylsyre (i-46)

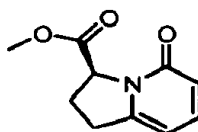


5 Trinn A: (3S,9S)-5-Okso-1,2,3,5,6,8a-heksahydroindolizin-3-karboksylsyre metyl-ester



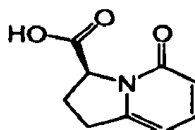
10 Dette mellomproduktet ble fremstilt i henhold til fremgangsmåtene funnet i:
 Hanessian, S.; Sailes, H.; Munro, A.; Therrien, E. J. Org. Chem. 2003, 68, 7219 og
 Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. J. Org. Chem. 2008, 73, 1661.

Trinn B: Metyl (3S)-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksylat



15 Til en omrørt oppløsning av 0,850 g (4,06 mmol) (3S,9S)-5-okso-1,2,3,5,6,8a-
 heksahydroindolizin-3-karboksylsyre metylester fra Trinn A ovenfor i 50 ml
 diklormetan ble det tilsatt 6,30 g (72,5 mmol) mangan(IV) oksid og den resulterende
 blandingen ble omrørt i 12 t ved tilbakeløp. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelses-
 temperatur, filtrert gjennom en pute av Celite®, og det faste stoffet ble deretter vasket
 20 med 100 ml diklormetan. Filtratet ble evaporert til tørrhet *in vacuo* og residuet ble
 rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med 10-50% etylacetat i heksaner-
 gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi (0,47 g, 55 % utbytte). LC-
 MS: m/z (ES) 194 (MH)⁺.

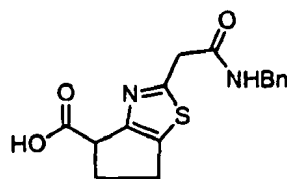
25 Trinn C: (3S)-5-Okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksylsyre



Til en omrørt oppløsning av 0,200 mg (1,00 mmol) metyl (3S)-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksylat fra Trinn B ovenfor i 3 ml THF ble det tilsatt 1,5 ml (1,5 mmol) av en 1,0 M vandig LiOH-løsning. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 t ved omgivelsestemperatur og deretter quenched med 2,0 ml (2,0 mmol) av en 1,0 M vandig oppløsning av hydrogenklorid. Alle flyktige stoffer ble evaporert *in vacuo* og den vandige fasen ble ekstrahert med en 30% IPA i klorform-blanding (3 x 5 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,17 g, 92%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,53 (dd, *J* = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (ES) 180 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 47

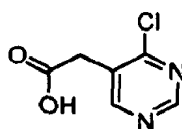
2-(2-(Benzylamino)-2-oksoetyl)-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d]tiazol-4-karboksyl-syre (i-47)



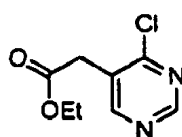
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten anvendt for i-7 med unntak av at 3-amino-N-benzyl-3-tioksopananamid ble anvendt i stedet for tioacetamid. LC-MS: *m/z* (E/S) 317 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 48

4-Klor-5-pyrimidinyl eddiksyre (i-48)

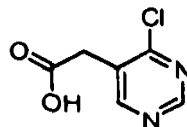


Trinn A: Etyl (4-klor-5-pyrimidinyl) acetat



Dette materialet ble syntetisert i henhold til fremgangsmåten ifølge Zymalkowski og Reimann et al. Archiv. Der. Pharmazie 1966, 299, 362.

Trinn B: 4-Klor-5-pyrimidinyl eddiksyre

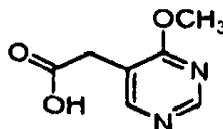


5

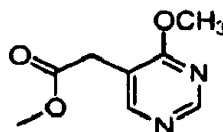
Til en oppløsning av 0,6 g (3 mmol) etyl (4-klor-5-pyrimidinyl)acetat fra Trinn A ovenfor i 0,5 ml vann og 1,5 ml etanol ble det tilsatt 215 mg (5,11 mmol) litiumhydroksidhydrat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 t og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Residuet ble fortynnet med 7 ml 2,0 M vandig hydrogenklorid og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer hvilket ga tittelforbindelsen (0,43 g, 83%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,96 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 173 (MH)⁺.

15 MELLOMPRODUKT 49

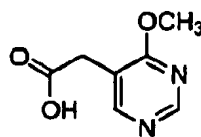
4-Metoksy-5-pyrimidinyl eddiksyre (i-49)



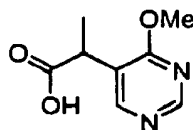
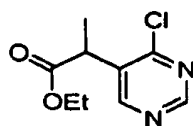
20 Trinn A: Metyl (4-metoksy-5-pyrimidinyl) acetat



Til en oppløsning av 0,250 g (1,25 mmol) etyl (4-klor-5-pyrimidinyl) acetat (se i-48, Trinn A) i 10 ml absolutt metanol ble det oppløst 0,060 g (2,50 mmol) natriummetall. Den resulterende oppløsningen ble oppvarmet under mikrobølgebetingelser ved 120°C i 10 min. Alle flyktige stoffer ble fjernet *in vacuo* og residuet ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat og ekstrahert med diklormetan (3x10 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi (0,21 g, 93%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH)⁺.

Trinn B: 4-Metoksy-5-pyrimidinyl eddiksyre

Til en omrørt oppløsning av 0,21 g (1,14 mmol) metyl (4-metoksy-5-pyrimidinyll) acetat fra Trinn A ovenfor i 0,5 ml vann og 1,5 ml etanol ble det tilsatt 81 mg (1,9 mmol) litiumhydroksidhydrat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 t og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Residuet ble fortynnet med 3 ml 2,0 M vandig hydrogenklorid og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff (191 mg, 90%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 169 (MH)⁺.

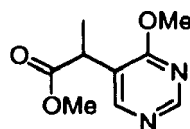
MELLOMPRODUKT 502-(4-Metoksypyrimidin-5-yl)propionsyre (i-50)Trinn A: Etyl 2-(4-klorpyrimidin-5-yl)propanoat

Til en omrørt, avkjølt (-78°C oppløsning av 5,8 g (29 mmol) etyl (4-klor-5-pyrimidinyll)acetat (se i-48, Trinn A) i 75 ml vannfri THF under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 15,2 ml (30,4 mmol) av en 2,0 M oppløsning av litiumdiisopropylamid i vannfri THF. Den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min deretter ble 2,26 ml (36,1 mmol) iodmetan tilsatt over 5 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 min, hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd -20°C over 45 min, deretter oppvarmet til 0°C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble deretter quenched med en mettet ammoniumkloridløsning og ekstrahert med 50 ml diklormetan. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 20% etylacetat i heksaner-blanding hvilket ga tittelforbindelsen (1,9 g, 31%). ¹H-NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ : 8,88 (s 1H), 8,74 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H), 1,29 (t, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 215 (MH)⁺.

Trinn B: Metyl 2-(4-metoksypyrimidin-5-yl)-propanoat

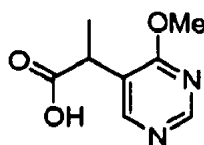
5



Til en oppløsning av 0,250 g (1,17 mmol) etyl 2-(4-klorpyrimidin-5-yl)propanoat fra Trinn A ovenfor i 5 ml absolutt metanol ble det oppløst 0,054 g (2,34 mmol) natriummetall. Den resulterende oppløsningen ble oppvarmet under mikrobølgebetingelser ved 120°C i 10 min. Alle flyktige stoffer ble fjernet *in vacuo* og residuet ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat og ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi (0,21 g, 93%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 8,65 (s 1H), 8,36 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (q, J=7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 197 (MH)⁺.

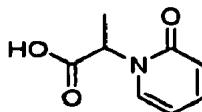
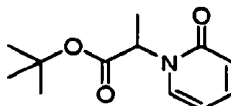
Trinn C: 2-(4-Metoksypyrimidin-5-yl)-propionsyre

20



Til en omrørt oppløsning av 0,21 g (1,06 mmol) metyl 2-(4-metoksypyrimidin-5-yl)propanoat fra Trinn B ovenfor i 0,5 ml vann og 1,5 ml etanol ble det tilsatt 81 mg (1,9 mmol) litiumhydroksidhydrat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 t og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer. Residuet ble fortynnet med 3 ml 2,0 N vandig hydrogenklorid og deretter konsentrert *in vacuo* for å fjerne alle flyktige stoffer hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff (70 mg, 36%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 8,67 (s 1H), 8,4 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,9 (q, J=7 Hz, 2H), 1,58 (d, J=7 Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH)⁺.

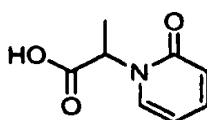
MELLOMPRODUKT 51

2-(2-Oksopyridin-1(2H)-yl)propionsyre (i-51)5 Trinn A: *Tert*-butyl 2-(2-okso-1(2H)-yl)propanoat

Til en omrørt oppløsning av 9,5 g (0,10 mol) 2-hydroksypyridin i 250 ml DMF
 10 ble det tilsatt 16,6 g (0,120 mol) kaliumkarbonat fulgt av 25,0 g (0,120 mol) 2-brompropionsyre *tert*-butylester. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 7 t og deretter fortynnet med 1 l vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (2 x 100 ml), saltoppløsning (100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert
 15 og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med 25% etylacetat i heksaner hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi 16 g (72%). LC-MS: m/z (ES) 224 (MH)⁺

Trinn B: 2-(2-Oksopyridin-1(2H)-yl)propionsyre

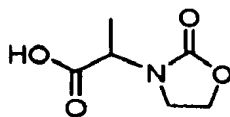
20



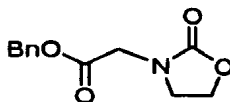
Til en omrørt suspensjon av 16,6 g (74,4 mmol) *tert*-butyl 2-(2-okso-1(2H)-yl)propanoat fra Trinn A ovenfor i 10 ml vannfri 1,4-dioksan under en
 25 atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 150 ml av en 4,0 M hydrogenkloridløsning i 1,4-dioksan. Den resulterende oppløsningen ble omrørt over natten ved omgivelsestemperatur og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (12,4 g, kvantitativt utbytte). LC-MS: m/z (ES) 168 (MH)⁺

30 MELLOMPRODUKT 522-(2-Okso-1,3-oksazolidin-3-yl)propionsyre (i-52)

87



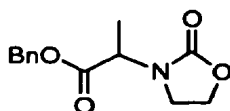
Trinn A: Benzyl (2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl)-acetat



5

Til en omrørt oppløsning av 1,0 g (6,9 mmol) (2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl)eddiksyre i 10 ml vannfri DMF ble det tilsatt 1,0 g (7,6 mmol) kaliumkarbonat fulgt av 1,0 ml (8,3 mmol) benzylbromid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 t og deretter
 10 quenchet med vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (2 x 10 ml), saltoppløsning (10 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med 50% etylacetat i heksaner hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff 0,50 g (31%). LC-MS: m/z (ES) 236
 15 (MH)⁺.

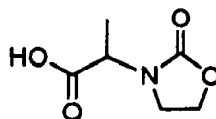
Trinn B: Benzyl 2-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl)propanoat



20

Til en omrørt oppløsning av 0,50 g (2,1 mmol) benzyl (2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl)acetat fra Trinn A ovenfor i 15 ml vannfri THF ved -78°C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 1,2 ml (2,4 mmol) av en 2,0 M oppløsning av litiumdiisopropylamid i vannfri THF. Den resulterende gule oppløsningen ble omrørt i
 25 15 min ved -78°C og deretter ble 0,0360 g (2,55 mmol) iodmetan tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 t med gradvis oppvarming til omgivelsestemperatur og deretter quenchet med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og
 30 evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med 40% etylacetat i heksaner hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi 0,37 g (70%). LC-MS: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

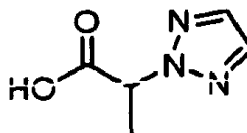
Trinn C: 2-(2-Okso-1,3-oksazolidin-3-yl)propionsyre



- 5 En 25 ml rundbunnet kolbe under en atmosfære av nitrogen ble fylt med 0,030 g (0,028 mmol) av 10 vektprosent palladium på aktivert karbon og fuktet med 2 ml etanol. Deretter ble en oppløsning av 0,37 g (1,5 mmol) benzyl 2-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-yl)propanoat fra Trinn B ovenfor i 10 ml etanol tilsatt og blandingen plassert under 1 atmosfære av hydrogen. Reaksjonen ble omrørt i 3 t og deretter filtrert
- 10 gjennom en pute av Celite®. Puten ble vasket med 20 ml etanol og filtratet ble evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (0,24 g, kvantitativt utbytte ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ: 4,60-4,30 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 1,45 (d, J = 3,5, 3H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

15 MELLOMPRODUKT 53

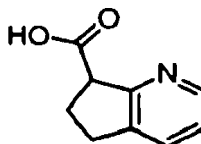
2-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)propionsyre (i-53)



- 20 Mellomprodukt 53 ble fremstilt fra 2*H*-1,2,3-triazol-2-yleddiksyre ved bruk av en fremgangsmåte analog med den anvendt for fremstilling av i-51. LC-MS: m/z (ES) 142.2 (MH)⁺. 142,2

MELLOMPRODUKT 54

- 25 6,7-Dihydro-5*H*-syklopenta[*b*]pyridin-7-karboksylsyre, trifluoreddiksyre salt (i-54)

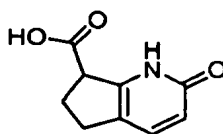


- Til en avkjølt (0°C) oppløsning av 16 ml (25 mmol) av en 1,6 M *n*-butyllitium-løsning i heksan ble det tilsatt 3,9 ml (25 mmol) *N*, *N*, *N'*, *N'*-tetrametyletylen-diamin fulgt av en oppløsning av 3,0 ml (25 mmol) 2,3-syklopentenopyridin i 5 ml vannfri tetrahydrofuran. Den resulterende blandingen fikk oppnå omgivelsestemperatur over
- 30

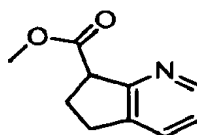
15 min og deretter ble vannfri karbondioksidgass boblet gjennom reaksjonsblandingen i 1 t. Det faste presipitatet ble deretter filtrert og det ubehandlede faste stoffet renses ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-40% 0,01% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,01% trifluoreddiksyre i vann-gradient) hvilket ga tittelforbindelsen som et gult fast stoff (2,0 g, 50%). LC-MS: m/z (ES) 164,1 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 55

2-Okso-2,5,6,7-tetrahydro-1H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylsyre (i-55)

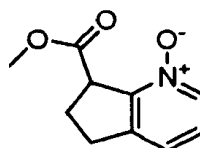


Trinn A: Metyl 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat



Til en oppløsning av 1,0 g (6,1 mmol) Mellomprodukt 54 i en blanding av 10 ml metanol og 10 ml dietyleter ved 0 °C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 9,0 ml (18 mmol) av en 2,0 M oppløsning av (trimetylsilyl)diazometan i dietyleter. Etter omrøring i 5 min ble reaksjonen quenched med 2 ml glacial eddiksyre. Alle flyktige stoffer ble evaporert *in vacuo* og residuet ble renses ved silikagelkromatografi ved eluering med 50% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen som en gul gummi (1,0 g, 92%). LC-MS: m/z (ES) 177,1 (MH)⁺.

Trinn B: Metyl 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat 1-oksid

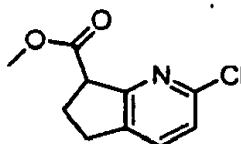


Til en avkjølt (0°C) oppløsning av 1,53 g (8,47 mmol) metyl 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat fra Trinn A ovenfor i 30 ml diklormetan ble det tilsatt 1,61 g (9,31 mmol) m-CPBA. Oppløsningen ble hensatt for omrøring i 1 t og deretter quenched med 50 ml av en mettet vandig natriumbikarbonatløsning. Lagene ble

separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff som anvendt uten rensing. LC-MS: m/z (E/S) 194,2 (MH)⁺.

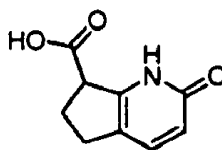
5

Trinn C: Metyl 2-klor-6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat

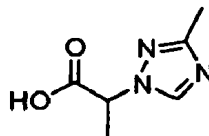


10 Til en avkjølt (0°C) oppløsning av 0,21 ml (2,28 mmol) fosfor oksyklorid i 0,2 ml vannfri DMF ble det tilsatt en oppløsning av 1,1 g (5,69 mmol) metyl 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat 1-oksid fra Trinn B ovenfor i 15 ml klorform dråpevis over 10 min. Den resulterende oppløsningen ble hensatt inntil den hadde oppnådd omgivelsestemperatur og deretter tilbakeløpskøkt i 4 t. Blandingen ble avkjølt
 15 og hellt opp i 30 ml kaldt vann. Den vandige oppløsningen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 30 ml) fulgt av en enkelt ekstraksjon med 30 ml diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det resulterende brune residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med 50% etylacetat i heksan hvilket ga tittelforbindelsen som et lysebrunt fast
 20 stoff (0,30 g, 25%). LC-MS: m/z (E/S) 212,0 (MH)⁺.

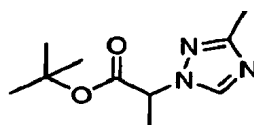
Trinn D: 2-Okso-2,5,6,7-tetrahydro-1H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylsyre



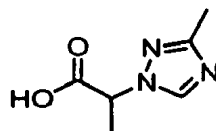
25 Til en 15 ml blanding av tetrahydrofuran, metanol og en 1,0 N vandig LiOH-løsning i et forhold på 3:1:1 ble det tilsatt 0,242 g (1,14 mmol) metyl 2-klor-6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridin-7-karboksylat fra Trinn C ovenfor. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 t. Oppløsningen ble evaporert *in vacuo* og det resulterende lysebrune residuet ble rensset ved reversfase HPLC (YMC
 30 Pack Pro C18, 100 x 20 mm I.D. kolonne, 0 - 60% 0,01% trifluoreddiksyre i acetonitril/0,01% trifluoreddiksyre i vann-gradient) hvilket ga tittelforbindelsen som en brun olje (184 mg, 90%). LC-MS: m/z (E/S) 180,0 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 562-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionsyre (i-56)

5

Trinn A: *Tert*-butyl 2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat

- 10 Til en oppløsning av 3-metyl-1H-1,2,4-triazol (7,3 g, 88 mmol) i DMF (75 ml) ble det tilsatt K_2CO_3 (60,7 g, 439 mmol) og 2-brompropionsyre *tert*-butylester (14,6 ml, 88 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fortynnet med EtOAc (500 ml), vasket med vann (x 3) og deretter saltoppløsning. Tørket over $MgSO_4$ og konsentrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på
- 15 silikagel, ved eluering med EtOAc/isoheksan (20 til 100%) hvilket ga 13 g råprodukt som en 3:1-blanding av regioisomerer. Blandingen ble renset ved Chiralcel OD med en gradient fra 4% til 30% IPA/Heptan. Deretter ble de første to toppene separert med Chiracel OD kolonne isokratisk ved eluering med 4% IPA/Heptan. Den andre toppen ble oppsamlet som den ønskede enkelt stereoisomerer (R eller S) (2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionsyre *tert*-butylester) (3,5 g, 19%). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1 H), 4,90 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,72 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1,40 (s, 9H). ESI-MS beregnet for $C_{10}H_{17}N_3O_2$: Eksakt Masse: 211.13; Funnet 156,05 (-tBu).

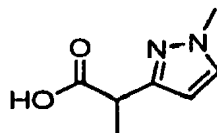
25 Trinn B: 2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionsyre

- Tert*-butyl 2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat (1,0 g, 4,7 mmol) fra Trinn A ble oppløst i 4 M HCl i dioksan (100 ml) og omrørt ved romtemperatur over
- 30 natten. Produktet ble konsentrert under redusert trykk og tørket under høyt vakuum hvilket ga (R eller S) *tert*-butyl 2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanoat som HCl-

saltet (850 mg). ESI-MS beregnet for $C_6H_9N_3O_2$: Eksakt masse: 155,07; Funnet 156,05.

MELLOMPRODUKT 57

5 2-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)propionsyre (i-57)



Trinn A: Benzylpropiolat Til en oppløsning av 17,0 g (233 mmol) propionsyre i 600 ml vannfri DMF ble det tilsatt 39,9 g (233 mmol) benzylbromid fulgt av porsjonsvis tilsetning av 76,0 g (233 mmol) CS_2CO_3 . Etter omrøring ved rom-
 10 temperatur i 24 t, ble reaksjonen quenched med en mettet vandig ammoniumkloridløsning og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med vann og deretter saltoppløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Blandingen ble deretter filtrert gjennom en silikagel-pute ved vasking med heksaner, og filtratet ble evaporert under redusert trykk hvilket ga et råprodukt. Råproduktet ble
 15 rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-20% etylacetat i heksan-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (13,8 g, 35%). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,41 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,92 (s, 1H).

Trinn B: Benzyl 2-(tributylstannyl)akrylat

20 Til en oppløsning av 6,42 g (40,1 mmol) benzylpropiolat fra Trinn A ovenfor i 25 ml vannfri THF ble det tilsatt 0,93 g (0,80 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) fulgt av en oppløsning av 12,6 g (42,1 mmol) tributyltinhydrid i 25 ml vannfri THF over 15 min. Etter omrøring ved romtemperatur over natten ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble filtrert gjennom en pute av
 25 Celite® som deretter ble vasket med heksaner. Filtratet ble konsentrert *in vacuo* og råproduktet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-15% etylacetat i heksan-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (13 g, 73%). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,39 (m, 5H), 6,99 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,96 (m, 6H), 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 9H).

30

Trinn C: Benzyl 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)akrylat

Til en oppløsning av 0,30 g (1,4 mmol) 3-iod-1-metyl-1*H*-pyrazol i 3 ml vannfri THF ble det tilsatt en oppløsning av 0,82 g (1,8 mmol) benzyl 2-(tributylstannyl)akrylat fra Trinn B ovenfor i 1 ml vannfri THF, 0,18 g (0,15 mmol)
 35 tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) og 0,14 g (1,4 mmol) kobber(I) klorid. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 55°C i 12 t, avkjølt og evaporert til tørrhet under redusert

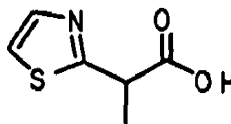
trykk. Residuet ble oppløst i 10 ml av en 1:1-blanding av heksan og EtOAc og deretter filtrert gjennom en pute av Celite®. Puten ble vasket med 15 ml av en 1:1-blanding av heksan og EtOAc og de kombinerte filtratene ble evaporert til tørrhet. Det ubehandlede residuet ble rensset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-80% EtOAc i
 5 heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (0,23 g, 66%). LC-MS: m/z (ES) 265 (M+Na)⁺.

Trinn D: 2-(1-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)propionsyre

Til 0,10 mg (0,093 mmol) 10% palladium på karbon ble det tilsatt en oppløsning
 10 av (0,23 g, 0,93 mmol) benzyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)akrylat fremstilt i trinn C ovenfor i 6 ml metanol. Den resulterende suspensjon ble omrørt under en atmosfære av hydrogen (1 atmosfære) over natten. Residuet ble filtrert gjennom en pute av Celite® og puten ble vasket med kald metanol. De kombinerte filtratene ble evaporert under redusert trykk hvilket ga tittelforbindelsen som en offwhite gummi (0,11 g, 76%). LC-
 15 MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 58

2-(1,3-Tiazol-2-yl)propionsyre (i-58)



Trinn A: Etyl 2-(1,3-tiazol-2-yl)propanoat

Etyl 2-(1,3-tiazol-2-yl)propanoat ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten skissert i: Dondoni, A.; Dall'Occo, T.; Giancarlo, F.; Fogagnolo, M.; Medici, A.
 25 Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3633-3636.

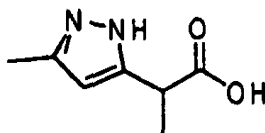
Trinn B: 2-(1,3-Tiazol-2-yl)propionsyre

Til en oppløsning av 0,26 g (1,5 mmol) etyl 2-(1,3-tiazol-2-yl)propanoat fra Trinn A ovenfor i 15 ml metanol ble det tilsatt 3,0 ml (15 mmol) av en vandig 5,0 M
 30 natriumhydroksidløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble evaporert *in vacuo* for å fjerne metanol og den vandige fasen ble surgjort med en 2 N saltsyreløsning inntil en pH på 4 ble oppnådd. Den vandige oppløsningen ble rensset ved reversfase HPLC (TMC ProPac C18; 0-25% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-

gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,17 g, 71%). LC-MS: m/z (ES) 158 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 59

5 2-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)propionsyre (i-59)



Trinn A: Etyl 2-metyl-3,5-dioksoheksanoat

10 Etyl 2-metyl-3,5-dioksoheksanoat ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten skissert i: Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. Eur. J. Org. Chem., 1999, 2309-2314.

Trinn B: Etyl 2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoat

Til en oppløsning av 18,6 g (100 mmol) etyl 2-metyl-3,5-dioksoheksanoat fra
 15 Trinn A ovenfor i 200 ml THF og 50 ml vann ble det tilsatt 3,45 ml (110 mmol) vannfri hydrazin. Den bifasiske reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur over natten og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det ubehandlede gule residuet ble oppløst i en etylacetat og vann-blanding og rensset gjennom en 50 g silikagel-propp. Filtratet ble deretter evaporert til tørrhet *in vacuo* og residuet rensset
 20 ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-100% etylacetat i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en gul olje (1,89 g, 10%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,81 (q, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 183 (MH)⁺.

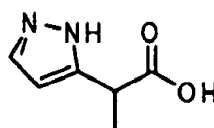
25 Trinn C: 2-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)propionsyre

Til en oppløsning av 1,24 g (6,8 mmol) etyl 2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propanoat fra Trinn B ovenfor i 20 ml metanol og 5 ml vann ble det tilsatt 1,5 ml (7,5 mmol) av en vandig 5,0 M natriumhydroksidløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2,5 t og deretter evaporert *in vacuo* for å fjerne
 30 metanol. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 75 ml) og deretter surgjort med en 2 N saltsyreløsning helt til en pH på 4 var oppnådd. Den vandige oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat (5 x 50 ml) og de kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og evaporert hvilket ga tittelforbindelsen som en gul gummi (0,80 g, 76%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10,23

(brs, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,87 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 60

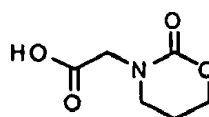
5 2-(1H-Pyrazol-5-yl)propionsyre (i-60)



Mellomprodukt 60 ble fremstilt fra kommersielt tilgjengelig etylformat og etyl
 10 2-metyl-3-oksobutanoat ved bruk av en fremgangsmåte analog med den anvendt for fremstilling av Mellomprodukt 59. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,50 (s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,95 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 141 (MH)⁺.

15 MELLOMPRODUKT 61

(2-Okso-1,3-oksazinan-3-yl)eddiksyre (i-61)



20 Trinn A: 1,3-Oksazinan-2-on

Til en oppløsning av 4,75 g (29,3 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazol i 260 ml vannfri diklormetan ble det tilsatt 4,6 ml (27 mmol) DIEA fulgt av 2,00 g (27 mmol) 3-aminopropan-1-ol. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur over natten og deretter quenched med en mettet vandig ammoniumkloridløsning.
 25 Lagene ble separert og den organiske fasen ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensed ved silikagelkromatografi ved eluering med en 5-15% metanol i etylacetat-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi (0,20 g, 7,6%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ:
 30 6,12 (br s, 1H), 4,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,36 (td, $J = 6,2, 2,3$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H).

Trinn B: Metyl (2-okso-1,3-oksazinan-3-yl)acetat

En oppløsning av 0,20 g (2,0 mmol) 1,3-oksazinan-2-on fra Trinn A ovenfor i 2 ml vannfri DMF ble tilsatt til en 10 ml rundbunnet kolbe inneholdende 0,13 g (3,2 mmol) av en 60% natriumhydridsuspensjon i mineralolje under en atmosfære av nitrogen. Etter omrøring i 10 min ble 0,37 g (2,4 mmol) metylbromacetat tilsatt i én
 5 porsjon og reaksjonsblandingen ble henstt for omrøring over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter quenched med 5 ml av en mettet vandig ammoniumkloridløsning og deretter fortynnet med 20 ml vann. Den resulterende suspensjonen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (2 x 3 ml), saltoppløsning (1 x 3 ml) og tørket over magnesiumsulfat.
 10 Blandingen ble filtrert, evaporert og renset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 5% metanol i etylacetat-blanding hvilket ga tittelforbindelsen som en klar olje (0,068 g, 20%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,28 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 174 (MH)⁺.

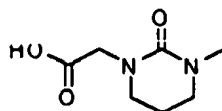
15 Trinn C: (2-Okso-1,3-oksazinan-3-yl)eddiksyre

Til en oppløsning av 0,068 g (0,39 mmol) metyl (2-okso-1,3-oksazinan-3-yl)acetat fra Trinn B ovenfor i 6 ml THF og 2 ml vann og 2 ml metanol ble det tilsatt 0,60 ml (1,2 mmol) av en vandig 2,0 M natriumhydroksidløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 t og deretter evaporert *in vacuo*
 20 for å fjerne metanol og THF. Den vandige fasen ble surgjort med en 2 N saltsyreløsning inntil en pH på 2 var oppnådd og deretter ekstrahert med en 30% isopropylalkohol i kloroform-blanding (3 x 10 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og evaporert hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff (0,06 g, 99%). ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ: 4,32 (t, *J* = 5,4
 25 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H). LC-MS: *m/z* (ES) 160 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 62

(3-Metyl-2-okсотetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)eddiksyre (i-62)

30



Trinn A: 1-Metyltetrahydropyrimidin-2(1H)-on

Til en oppløsning av 10,1 g (62,4 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazol i 113 ml
 35 vannfri diklormetan ble det tilsatt 10,0 ml (56,7 mmol) DIEA fulgt av 5,00 g (56,7 mmol) *N*-metylpropan-1,3-diamin. Den resulterende blandingen ble omrørt ved

omgivelsestemperatur over natten og deretter quenched med en mettet vandig ammoniumkloridløsning. Lagene ble separert og den organiske fasen ekstrahert med diklormetan (2 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensed ved silikagelkromatografi ved eluering med en 5-15% metanol i etylacetat-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en klar gummi (0,700 g, 10,0%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,69 (br s, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H).

10 Trinn B: *Tert*-butyl (3-metyl-2-oksotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)acetat

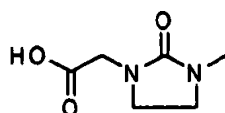
En oppløsning av 0,30 g (2,6 mmol) 1-metyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on fra Trinn A ovenfor i 5 ml vannfri DMF ble tilsatt til en 10 ml rundbunnet kolbe inneholdende 0,16 g (4,2 mmol) av en 60% natriumhydridsuspensjon i mineralolje under en atmosfære av nitrogen. Etter omrøring i 10 min ble 0,62 g (3,2 mmol) *tert*-butylbromacetat tilsatt i én porsjon og reaksjonsblandingen ble hensatt for omrøring over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter quenched med 5 ml av en mettet vandig ammoniumkloridløsning og deretter fortynnet med 20 ml vann. Den resulterende suspensjonen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml) og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann (2 x 3 ml), saltoppløsning (1 x 3 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, evaporert og rensed ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-5% metanol i etylacetat-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en klar olje (0,090 g, 15%). ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,88 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LC-MS: *m/z* (ES) 229 (MH)⁺.

25 Trinn C: (3-Metyl-2-oksotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)eddiksyre

Til en oppløsning av 0,090 g (0,39 mmol) *tert*-butyl (3-metyl-2-oksotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)acetat fra Trinn B ovenfor i 4 ml vannfri diklormetan ble det tilsatt 1 ml TFA. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 6 t deretter evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som en offwhite gummi (0,68 g, 99%). LC-MS: *m/z* (ES) 173 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 63

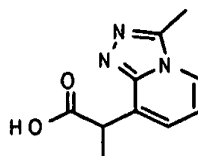
(3-Metyl-2-oksoimidazolidin-1-yl)eddiksyre (i-63)



(3-Metyl-2-oksoimidazolidin-1-yl)eddisyre ble fremstilt fra kommersielt tilgjengelig N-metyletan-1,2-diamin ved bruk av en fremgangsmåte analog med den anvendt for fremstilling av Mellomprodukt 62. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,39-3,59 (m, 2H), 2,80 (s, 3H),. LC-MS: m/z (ES) 159 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 64

2-(3-Metyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)propionsyre (i-64)



Trinn A: N-(3-brompyridin-2-yl)acetohydrazid

Til en oppløsning av 0,800 g (3,38 mmol) 2,3-dibrompyridin i 10 ml vannfri 1,4-dioksan ble det tilsatt 0,325 g (10,1 mmol) vannfri hydrazin og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 85°C i 8 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble oppløst i vannfri diklormetan og avkjølt til -78° C i et tørris acetonbad under en atmosfære av nitrogen. Deretter ble 1,0 ml (6,8 mmol) trietylamin tilsatt fulgt av 0,210 g (2,72 mmol) acetylklorid. Den resulterende blandingen ble hensatt for å oppnå omgivelsestemperatur over 20 min og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Residuet ble suspendert i 20 ml vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert hvilket ga tittelforbindelsen (0,18 g, 23%). LC-MS: m/z (ES) 230, 232 (MH)⁺ og 188, 190 (MH-COCH₃)⁺.

Trinn B: 8-Brom-3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin

Til en oppløsning av 0,17 g (0,74 mmol) N-(3-brompyridin-2-yl)acetohydrazid fra Trinn A ovenfor i 40 ml vannfri toluen ble det tilsatt 3 ml glasial eddisyre og den resulterende blandingen ble varmet ved tilbakeløp i 20 t ved anvendelse av en Dean-Stark trap. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen (0,13 g, 84%) LC-MS: m/z (ES) 212, 214 (MH)⁺.

Trinn C: Benzyl 2-(3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-8-yl)akrylat

Til en oppløsning av 0,13 g (0,61 mmol) 8-brom-3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin fra Trinn B ovenfor i 4 ml vannfri THF ble det tilsatt en oppløsning av 0,36 g (0,80 mmol) benzyl 2-(tributylstannyl)akrylat (se Mellomprodukt 62, Trinn B) i 1 ml vannfri THF. 0,11 g (0,09 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) og 0,067 g (0,67 mmol) kobber(I) klorid. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C i 6 t, avkjølt og filtrert gjennom en pute av Celite®. Puten ble vasket med 15 ml av et diklormetan og de kombinerte filtratene ble evaporert til tørrhet. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-6% metanol i etylacetat-gradient hvilket ga tittelforbindelsen (0,13 g, 73%). LC-MS: *m/z* (ES) 294 (MH)⁺.

10

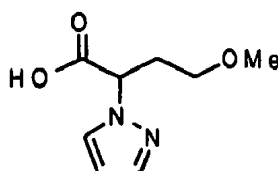
Trinn D: 2-(3-Metyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)propionsyre

Til 0,040 g (0,038 mmol) 10% palladium på karbon ble det tilsatt en oppløsning av (0,080 g, 0,27 mmol) benzyl 2-(3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-8-yl)akrylat fremstilt i Trinn C ovenfor i 4 ml metanol. Den resulterende suspensjonen ble omrørt under en atmosfære av hydrogen (1 atmosfære) i 6 t. Residuet ble filtrert gjennom en pute av Celite® og puten ble vasket med kald metanol. De kombinerte filtratene ble evaporert under redusert trykk hvilket ga tittelforbindelsen (0,043 g, 77%). LC-MS: *m/z* (ES) 206 (MH)⁺.

20

MELLOMPRODUKT 65

4-Metoksy-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)butansyre (i-65)



25

Trinn A: Metyl 4-metoksy-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)butanoat

Til en omrørt, avkjølt (-78°C) oppløsning av 1,32 g (10,0 mmol) metyl 4-metoksybutanoat i 15 ml vannfri THF under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 10,5 ml (10,5 mmol) av en 1,0 M oppløsning av LiHMDS i tetrahydrofuran. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t, deretter ble 1,09 g (10 mmol) klortrimetylsilan tilsatt. Etter omrøring i 20 min ble 1,78 g (10,0 mmol) fast *N*-bromsuccinimid tilsatt og blandingen ble omrørt i 2 t ved -78°C, og deretter langsomt oppvarmet til omgivelsestemperatur over 40 min. Reaksjonen ble quenched med en mettet vandig ammoniumkloridløsning og deretter ble den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble oppløst i

35

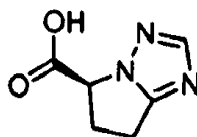
15 ml DMF og 5,5 g (40 mmol) kaliumkarbonat fulgt av 3,4 g (50 mmol) 1*H*-pyrazol ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 80 °C i 40 min, deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med 75 ml vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med
 5 saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensert ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-75% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) hvilket ga tittelforbindelsen (0,26 g, 13%). LC-MS: *m/z* (ES) 199 (MH)⁺.

10 Trinn B: 4-Metoksy-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)butansyre

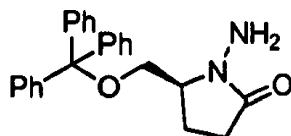
Til en omrørt oppløsning av 0,045 g (0,23 mmol) metyl 4-metoksy-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)butanoat fra Trinn A ovenfor i 2 ml metanol ble det tilsatt en oppløsning av 0,032 g (0,57 mmol) kaliumhydroksid i 0,5 ml vann. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 t og deretter surgjort med en 2 N saltsyreløsning inntil pH 4
 15 ble oppnådd. Blandingen ble evaporert for å fjerne alle flyktige stoffer og deretter ekstrahert med etylacetat. De kombinerte ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet hvilket ga tittelforbindelsen (0,040 g, 95%). LC-MS: *m/z* (ES) 185 (MH)⁺.

20 MELLOMPRODUKT 66

(5*S*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-5-karboksytsyre (i-66)



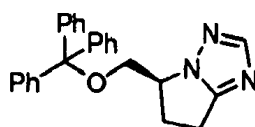
25 Trinn A: (5*S*)-1-Amino-5-[(trityloksy)metyl]pyrrolidin-2-on



Til en avkjølt (0°C) oppløsning av 0,550 g (1,54 mmol) (S)-tritylhydroksy-
 30 metylpyrrolidinon i 10 ml 1,2-dimetoksyetan under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 0,123 g (3,08 mmol) av en 60% natriumhydridsuspensjon i mineralolje. Etter omrøring i 30 min ble en oppløsning av 0,828 g (3,85 mmol) 2-[(aminooksy)sulfonyl]-1,3,5-trimetylbenzen i 5 ml dietyleter tilsatt i små porsjoner over 30 min. Reaksjons-

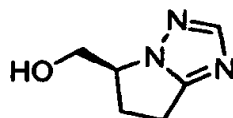
blandingen ble hensatt for oppvarming til omgivelsestemperatur over natten og deretter filtrert. Det som er igjen i filteret ("filtranden") ble vasket med dietyleter og filtratet ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning og saltoppløsning. Det organiske laget ble deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff. Det faste stoffet blir kontaminert med mineralolje form natriumhydrid og veiet 0,6 g (kvantitativt utbytte). LC-MS: m/z (ES) 395 (M+Na)⁺.

Trinn B: (5S)-5-[(Trityloksy)metyl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

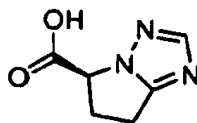


Til en omrørt oppløsning av 0,540 g (1,45 mmol) (5S)-1-amino-5-[(trityloksy)metyl]pyrrolidin-2-on fra Trinn A ovenfor i 5 ml vannfri DMF ble det tilsatt 0,327 g (7,25 mmol) formamid fulgt av 0,050 g (0.36 mmol) sink(II) klorid. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 160°C i 48 t, avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med 25 ml etylacetat. Oppløsningen ble vasket sekvensielt med en vandig natriumbikarbonatløsning, vann og deretter saltoppløsning og det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble deretter filtrert, evaporert til tørrhet *in vacuo* og rensed ved silikagelkromatografi ved eluering med en 0-100% etylacetat i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen (0,27 g, 49%). LC-MS: m/z (ES) 382 (MH)⁺.

Trinn C: (5S)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ylmetanol



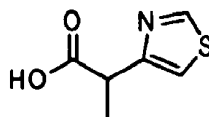
Produktet fra trinn B ovenfor, 0,27 g (0,71 mmol) (5S)-5-[(trityloksy)metyl]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol, ble oppløst i 35 ml av en 4,0 M oppløsning av hydrogenklorid i vannfri 1,4-dioksan. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 min, quenched med 20 ml metanol, og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Residuet ble rensed ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-90% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) hvilket ga tittelforbindelsen (0,050 g, 50%). LC-MS: m/z (ES) 140 (MH)⁺.

Trinn D: ((5S)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-karboksylsyre

- 5 Til en omrørt oppløsning av 0,025 g (0,18 mmol) (5S)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ylmetanol fra Trinn C ovenfor i 1 ml av en vandig fosfatbuffer med pH 6,7 og 1 ml acetonitril ble det tilsatt 0,0020 g (0,013 mmol) 2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oksyl, 0,033 g (0,36 mmol) natriumkloritt (33 mg, 0,36 mmol) og 0,0044 ml (0,0036 mmol) natrium hypokloritt. Den resulterende blandingen
- 10 ble omrørt ved 35°C i 72 t, og deretter konsentrert til tørrhet *in vacuo*. Residuet ble oppløst i 1 ml (4 mmol) av en 4,0 M oppløsning av hydrogenklorid i vannfri 1,4-dioksan og konsentrert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-70% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) hvilket ga tittelforbindelsen som TFA-saltet.
- 15 Produktet ble deretter oppløst i 1 ml (4 mmol) av en 4,0 M oppløsning av hydrogenklorid i vannfri 1,4-dioksan og konsentrert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen som hydrogenklorid-saltet. LC-MS: m/z (ES) 154 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 67

- 20 2-(1,3-Tiazol-4-yl)propionsyre (j-67)

Trinn A: Etyl 2-(1,3-tiazol-4-yl)propanoat

- 25 Til en avkjølt (0°C) oppløsning av 43,3g (300 mmol) etyl 2-metylacetoacetat i 270 ml kloroform ble det tilsatt en oppløsning av 15,5 ml (300 mmol) bromin i 30 ml kloroform dråpevis over 30 min. Etter fullført tilsetning ble blandingen hensatt for oppvarming til romtemperatur og omrørt over natten. Luft ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 70 min, og deretter ble oppløsningen tørket over natriumsulfat, filtrert og evaporert hvilket ga 66,0 g (99,0%) av en svakt orange olje. Til en avkjølt
- 30 (0°C) blanding av 40,0 g (180 mmol) av dette mellomproduktet og 10,7 ml (269 mmol) formamid i 400 ml vannfri 1,4-dioksan ble det tilsatt 15,0 g (67,2 mmol) fosfor pentasulfid. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1,5 t, deretter oppvarmet til 93°C i 2,5 t. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur over natten ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo* og residuet gjort basisk ved tilsetning av en mettet

vandig natriumbikarbonatløsning. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 300ml) og de kombinerte organiske lagene ble vasket med en mettet vandig natriumbikarbonatløsning, vann, saltoppløsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, evaporert og residuet renses ved MPLC (Biotage Horizon
 5 2x FLASH 65i) eluent: 100% Heksaner (450ml), deretter en stigende gradient fra 100% Heksaner til 25% EtOAc i Heksaner (2400ml), deretter 25% EtOAc i Heksaner (1200ml) hvilket ga tittelforbindelsen som en orange olje (20.0 g, 60,0%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (t, *J*=7,1, 3H), 1,58 (d, *J*=7,3, 3H), 4,05 (q, *J*=7,3, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,18 (d, *J*=1,3, 1H), 8,76 (d, *J*=1,6, 1H).

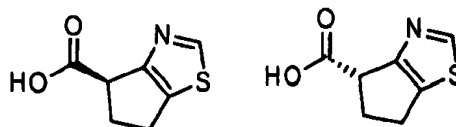
10

Trinn B: 2-(1,3-Tiazol-4-yl)propionsyre

En oppløsning av 5,0 g (27 mmol) etyl 2-(1,3-tiazol-4-yl)propanoat fra Trinn A ovenfor i 25 ml metanol ble tilsatt dråpevis til en blanding av 6,6 ml (33 mmol) av en 5 N vandig NaOH-løsning, vann (16 ml) og metanol (30 ml). Etter at tilsetningen var
 15 fullført ble blandingen omrørt i 2 t. Metanol ble fjernet ved evaporasjon og pH av den gjenværende vannfasen ble justert til ~ 2,5 med en konsentrert hydrogenkloridløsning. Blandingen ble mettet med fast natriumklorid og ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og behandlet med aktivert trekull over natten. Blandingen ble filtrert og
 20 evaporert hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff 4,0 g (95 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,63 (d, *J*=7,3, 3H), 4,11 (q, *J*=7,3), 7,25 (d, *J*=1,8, 1H), 8,88 (d, *J*=1,8, 1H), 10,25 (br s, 1H).

MELLOMPRODUKTENE 68 og 69

25 (4R)-5,6-Dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylsyre (i-68) og (4S)-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylsyre (i-69)

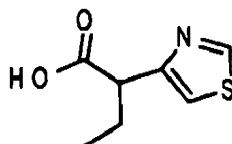


30 Mellomproduktene 68 og 69 ble fremstilt fra etyl 2-oksosyklopentankarboksylat ved bruk av en fremgangsmåte analog med den anvendt for fremstilling av Mellomprodukt 47. De to enantiomerene ble separert ved SFC CO₂ S ved bruk av en AD-H kolonne 10% MeOH / 90% CO₂, 2,1 ml/min 100 bar 40°C. Den første enantiomer som elueres, (4S)-5,6-dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylsyre, ble
 35 betegnet Mellomprodukt 68 (i-68) og den andre enantiomer som elueres, (4R)-5,6-Dihydro-4H-syklopenta[d][1,3]tiazol-4-karboksylsyre, ble betegnet Mellomprodukt 69

(i-69). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,59-2,68 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

MELLOMPRODUKT 70

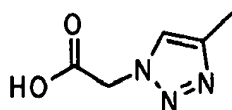
5 2-(1,3-Tiazol-4-yl)butansyre (i-70)



2-(1,3-Tiazol-4-yl)butansyre ble fremstilt fra kommersielt tilgjengelig 1,3-tiazol-4-yleddiksyre og etyliodid ved bruk av en fremgangsmåte analog med den
 10 anvendt for fremstilling av Mellomprodukt 26. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (t, $J=7,3$, 3H), 1,25 (t, $J=7,3$, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,88 (t, $J=7,6$, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 7,22 (d, $J=1,8$, 1H), 8,77 (d, $J=1,8$, 1H).

MELLOMPRODUKT 71

15 4-Metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl eddiksyre (i-71)



Trinn A: Etyl [4-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] acetat

Til en oppløsning av 2,0 g (18 mmol) 1-(trimetylsilyl)-1-proyn i toluen (20ml)
 20 ble det tilsatt 2,3 g (18 mmol) etyl azido-acetat. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 120°C over natten og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Alle flyktige stoffer ble fjernet under redusert trykk og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med en 5-25% aceton i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (0,77 g, 18%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ
 25 5,01 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,295 (s, 9H).

Trinn B: Etyl [4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl] acetat

Til en oppløsning av 0,77 g (3,2 mmol) etyl [4-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] acetat fra Trinn A ovenfor i 2 ml THF ble det tilsatt 1,3 ml (32 mmol) av
 30 en oppløsning av 50% hydrofluorsyre i vann. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Deretter ble 5 ml av en 2,0 N ammoniakk i metanol-oppløsning tilsatt og deretter ble blandingen igjen evaporert til tørrhet *in vacuo*. Blandingene ble oppløst i diklormetan, filtrert og deretter

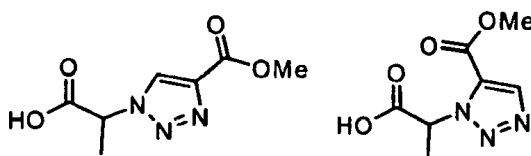
evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsensom en klar gummi (0,51 g, 93%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,5 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

5 Trinn C: [4-Metyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] eddiksyre

Til en oppløsning av 0,51 g (3,0 mmol) etyl [4-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl] acetat fra Trinn B ovenfor i tetrahydrofuran (10 ml), metanol (6 ml) ble det tilsatt 6 ml (6 mmol) av en vandig 1,0 M litiumhydroksidløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 t. Reaksjonsblanding ble nøytralisert med 8 ml
10 av en 2 N saltsyreløsning som deretter ble evaporert for å fjerne alle flyktige stoffer. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,40 g, 95%). LC/MS 142 (M+1).

15 MELLOMPRODUKT 72: 2-[4-(Metoksykarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propion-syre og (i-72)

MELLOMPRODUKT 73: 2-[5-(metoksykarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propion-syre (i-73)



20

Trinn A: Metyl 1-(2-tert-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksylat og metyl 1-(2-tert-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-karboksylat

Til en oppløsning av 1,87 g (22,3 mmol) metyl prop-2-ynoat i 40 ml toluen ble det tilsatt 1,9 g (11 mmol) *tert*-butyl 2-azidopropanat. Reaksjonsblanding ble
25 oppvarmet ved 100°C i 3 t og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Alle flyktige stoffer ble fjernet under redusert trykk og det ubehandlede residuet renses ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med en 5 til 25% aceton i heksanergradient hvilket ga tittelforbindelsen.

Metyl 1-(2-tert-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksylat (nedre R_f)
30 (1,4 g, 50%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H), 5,46-5,41 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH) $^+$.

Metyl 1-(2-tert-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-karboksylat (høyere R_f) (0,45 g, 16%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (s, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH) $^+$.

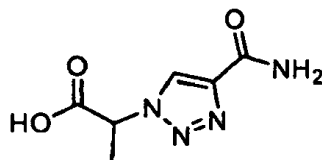
35

Trinn B (i-72): 2-[4-(Metoksykarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propionsyre

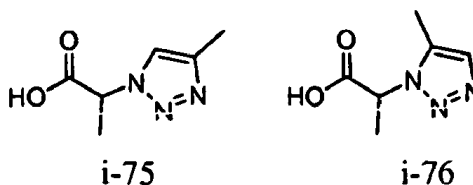
Til en omrørt oppløsning av 0,55 g (2,2 mmol) metyl 1-(2-*tert*-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-P4-karboksylat fra Trinn A ovenfor i 3 ml vannfri 1,4-dioksan ble det tilsatt 2,7 ml (11 mmol) av en 4,0 M hydrogenkloridløsning i 1,4-dioksan. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter evaporert til tørrhet hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff (0,40 g, 93%). ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,67 (s, 1H), 5,60 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 200 (MH)⁺.

Trinn B (i-73): 2-[5-(Metoksykarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propionsyre

Til en omrørt oppløsning av 0,40 g (1,6 mmol) metyl 1-(2-*tert*-butoksy-1-metyl-2-oksoetyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-karboksylat fra Trinn A ovenfor i 3 ml vannfri 1,4-dioksan ble det tilsatt 2,7 ml (11 mmol) av en 4,0 M hydrogenkloridløsning i 1,4-dioksan. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter evaporert til tørrhet hvilket ga tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff (0,27 g, 87%). LC-MS: *m/z* (ES) 200 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 742-[4-(Aminokarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propionsyre (i-74)

2-[4-(Aminokarbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propionsyre ble fremstilt fra kommersielt tilgjengelig propiolamid og *tert*-butyl 2-azidopropanat ved bruk av en fremgangsmåte analog med den anvendt for fremstilling av Mellomprodukt 52. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (s, 1H), 5,50 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* (ES) 185 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKTENE 75 og 762-(4-Metyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre (i-75) og 2-(5-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre (i-76)

Trinn A: Metyl 2-[4-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat og metyl 2-[5-metyl-4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat

Til en oppløsning av 1,9 g (17 mmol) trimetyl(prop-1-yn-1-yl)silan i 20 ml toluen ble det tilsatt 2,3 g (18 mmol) metyl 2-azidopropanoat. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 120°C i 3 t. Blandingen ble avkjølt og løsningsmidlet ble evaporert under redusert trykk. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved eluering med en 5-25% aceton i heksaner-gradient hvilket ga tittelforbindelsene som ~6:1 blanding av metyl 2-[4-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat til metyl 2-[5-metyl-4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat og er en fargeløs olje (3,0 g, 80%). LC-MS: m/z (ES) 242 (MH)⁺.

Trinn B: Metyl 2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat og metyl 2-(5-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat

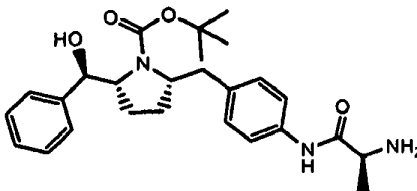
Til en oppløsning av 1,3 g (5,4 mmol) metyl 2-[4-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat og metyl 2-[5-metyl-4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]propanoat fra Trinn A ovenfor i 2 ml THF ble det tilsatt 2,2 ml (54 mmol) av en oppløsning av 50% hydrofluorsyre i vann. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 5 min og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Deretter ble 8 ml av en 2,0 N ammoniakk i metanol-løsning tilsatt og deretter ble blandingen igjen evaporert til tørrhet *in vacuo*. Blandingen ble oppløst i diklormetan, filtrert og deretter evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsene som en ~8:1 blanding av metyl 2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat til metyl 2-(5-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat. Blandingen er en klar gummi (0,67 g, 73%). LC-MS: m/z (ES) 170 (MH)⁺.

Trinn C: 2-(4-Metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre og 2-(5-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre

Til en oppløsning av 0,76 g (4,5 mmol) metyl 2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat og metyl 2-(5-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat fra Trinn B ovenfor i 12 ml etanol ble det tilsatt 13,5 ml (13,5 mmol) av en vandig 1,0 M litiumhydroksidløsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 t. Reaksjonsblandingen ble surgjort med en 2 N saltsyreløsning inntil pH 4 ble oppnådd og deretter evaporert for å fjerne alle flyktige stoffer. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert til tørrhet hvilket ga tittelforbindelsene som en ~8:1 blanding av 2-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre og 2-(5-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propionsyre. Blandingen er et offwhite fast stoff (0,50 g, 58%). LC-MS: m/z (ES) 156 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 77

Tert-butyl (2S,5R)-2-(4-{[(2S)-2-aminopropanoyl]amino}benzyl)-5-[(R) hydroksy-(fenyl) metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-77)



5

Trinn A: Tert-butyl (2S,5R)-2-{4-[(2S)-2-{[(9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl]amino}propanoyl]amino}benzyl}-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

Til en oppløsning av 1,85 g (4,82 mmol) mellomprodukt i-13a i 20 ml diklormetan ble det tilsatt 1,0 ml (7,24 mmol) trietylamin fulgt av 1,67 g (5,07 mmol) kommersielt tilgjengelig 9H-fluoren-9-yl [(1S)-2-klor-1-metyl-2-oksoetyl]karbammat. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1,5 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Residuet ble fortynnet med vann og deretter ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert hvilket ga den rå tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing (3,2 g). LC-MS: m/z (ES) 676 (MH)⁺.

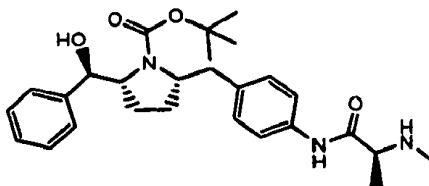
Trinn B: Tert-butyl (2S,5R)-2-(4-{[(2S)-2-aminopropanoyl]amino}benzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

Til en omrørt oppløsning av 3,15 g (4,65 mmol) tert-butyl (2S,5R)-2-{4-[(2S)-2-{[(9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl]amino}propanoyl]amino}benzyl}-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat fra Trinn A ovenfor i 3 ml vannfri THF ble det tilsatt 0,396 g (4,65 mmol) piperidin. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 35°C under en atmosfære av nitrogen i 2 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo* hvilket ga den rå tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing. LC-MS: m/z (ES) 454 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKT 78

Tert-butyl (2R,5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-{[(2S)-2-(metylamino)-propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (i-78)

30



Trinn A: Tert-butyl (2S,5R)-2-[4-({(H₂S)-2-[(9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl]-(metyl)amino]propanoyl} amino)benzyl]-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

Til en omrørt oppløsning av 0,192 g (0,5 mmol) mellomprodukt 17 i 4 ml
 5 diklormetan under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 0,203 g (0,625 mmol) kommersielt tilgjengelig (2S)-2-[(9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl](metyl)amino]-propionsyre fulgt av 0,014 g (0,10 mmol) 1-hydroksy-7-azabenzotriazol og 0,144 g (0,750 mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-karbodiimidhydroklorid. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 t. Den rå reaksjons-
 10 blandingen ble fortynnet med 25 ml diklormetan, vasket med vann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga den rå tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing. LC-MS: m/z (ES) 690 (MH)⁺.

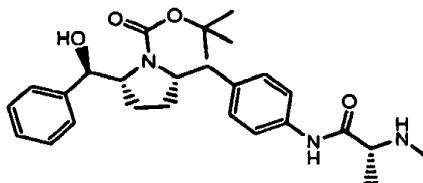
15 Trinn B: Tert-butyl (2R,5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-{[(2S)-2-(metylamino)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat

Til en oppløsning av 0,410 g (0,593 mmol) tert-butyl (2S,5R)-2-[4-({(2S)-2-[[9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl](metyl)amino]propanoyl} amino)benzyl]-5-[(R)-hydroksy(pyridin-3-yl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat fra Trinn A ovenfor i 3 ml
 20 vannfri THF ble det tilsatt 0,152 g (1,78 mmol) piperidin. Den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 t og ble deretter fortynnet med 25 ml diklormetan. Blandingen ble vasket med vann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert og evaporert til tørrhet *in vacuo* hvilket ga den ubehandlede tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing. LC-MS: m/z (ES) 468
 25 (MH)⁺.

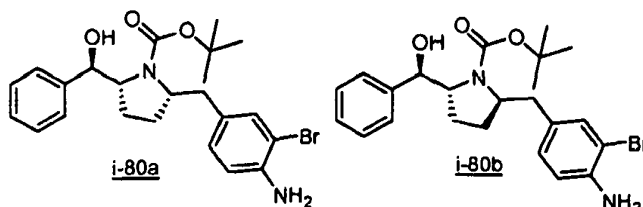
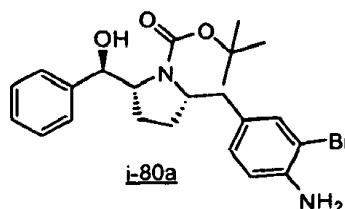
MELLOMPRODUKT 79

Tert-butyl (2R,5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-(4-{[(2R)-2-(metylamino)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (i-79)

30

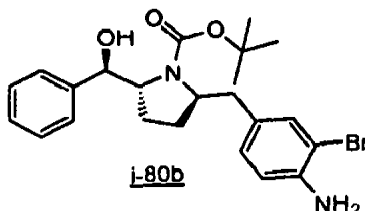


Mellomprodukt 79 ble fremstilt fra Mellomprodukt i-13a og kommersielt tilgjengelig (2R)-2-[[9H-fluoren-9-yloksy)karbonyl](metyl)amino]propionsyre ifølge fremgangsmåten skissert for syntesen av Mellomprodukt 78. LC-MS: m/z (ES) 468
 35 (MH)⁺.

MELLOMPRODUKTENE 80a og 80b*Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80a):5 *Tert*-butyl (2*R*,5*R*)-2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80b)Trinn A: *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)-metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80a)

10

Til en oppløsning av *tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl) metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (mellomprodukt i-13a, 214 mg, 0,559 mmol) i DMF (2 ml) avkjølt til 0°C via is/vann-bad ble det tilsatt NBS (100 mg, 0,559 mmol) og den resulterende oppløsningen omrørt i 1,5 t og hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. Blandingen ble evaporert under vakuum og residuet renses ved Biotage Horizon MPLC ved bruk av en gradient av 0-40% etylacetat i heksan hvilket ga produktet (232 mg, 90%) som et hvitt skum. LC-MS: *m/z* (ES) 483 (MNa)⁺ og 485 (MNa+2)⁺.

20 Trinn B: *Tert*-butyl (2*R*,5*R*)-2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy-(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80b)

Til en oppløsning av *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl) metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (mellomprodukt i-13b, 108 mg, 0,282 mmol) i DMF (1,5 ml) avkjølt til 0°C via is/vann-bad ble det tilsatt NBS (55,3 mg, 0,311 mmol) og den resulterende oppløsningen omrørt i 3 t og hensatt inntil oppløsningen hadde oppnådd romtemperatur. Blandingen ble evaporert under vakuum og

25

residuet renses ved Biotage Horizon MPLC ved bruk av en gradient av 0-40% etylacetat i heksan hvilket ga produktet (83,9 mg, 64%) som et hvitt skum. LC-MS: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ og 485 (MNa+2)⁺.

- 5 Biologiske analyser: De følgende *in vitro*-analysene er egnet for screening av forbindelser som har selektiv β_3 agonist-aktivitet:

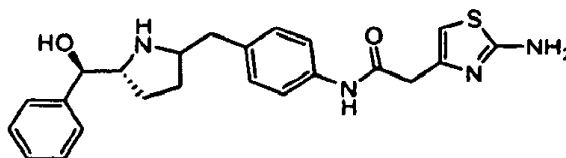
Funksjonell analyse: cAMP-produksjon i respons til ligand blir målt i henhold til Barton, et al. (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in
10 human Y-79 retinoblastoma cells. Mol. Pharmacol. v3229:650-658) modifisert som følger. cAMP produksjon blir målt ved bruk av en homogen time-resolved "fluorescence resonance energy transfer" immunanalyse (LANCETTM, Perkin Elmer) i henhold til fabrikantens instruksjoner. Ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler), stabilt transfektert med den klonede β -adrenerge reseptoren (β_1 , β_2 eller β_3) blir høstet
15 etter 3 dagers subkultivering. Høsting av celler blir utført med "Enzyme-free Dissociation Media" (Specialty Media). Celler blir deretter tellet og resuspendert i analysebuffer (Hank's Balanced saltoppløsning supplert med 5mM HEPES, 0,1% BSA) inneholdende en fosfodiesterasehemmer (IBMX, 0,6mM). Reaksjonen startes ved å blande 6,000 celler i 6 μ l med 6 μ l Alexa Fluor-merket cAMP antistoff (LANCETTM kit)
20 som deretter blir tilsatt til en analysebrønn inneholdende 12 μ l forbindelse (fortynnet i analysebuffer til 2X sluttkonsentrasjon). Reaksjonen foregår i 30 min ved romtemperatur og avsluttes ved tilsetning av 24 μ l deteksjonsbuffer (LANCETTM kit). Analyseplaten blir deretter inkubert i 1 t ved romtemperatur og time-resolved fluorescens målt på en Perkin Elmer Envision avleser eller tilsvarende. Det ukjente
25 cAMP-nivået blir bestemt ved å sammenligne fluorescensnivåer med en cAMP standardkurve.

Den ikke-selektive, full agonist β -adrenerge liganden isoproterenol blir anvendt ved alle tre reseptorer for å bestemme maksimal stimulering. Den human β_3 -adrenerg reseptor (AR)-selektive liganden (S)-N-[4-[2-[[2-hydroksey-3-(4-hydrokseyfenoksy)-propyl]amino]etyl]-fenyl]-4-iodobenzensulfonamid blir anvendt som en kontroll i alle
30 analyser. Isoproterenol blir titrert ved en sluttkonsentrasjon i analysen på 10^{-10} M til 10^{-5} og den selektive liganden (S)-N-[4-[2-[[2-hydroksey-3-(4-hydrokseyfenoksy)-propyl]amino]etyl]fenyl]-4-iodobenzensulfonamid blir titrert ved β_3 -reseptoren ved konsentrasjon på 10^{-10} M til 10^{-5} M. Ukjente ligander blir titrert ved alle 3 β -
35 adrenerge reseptor subtyper ved en sluttkonsentrasjon i analysen på 10^{-10} M til 10^{-5} M for å bestemme EC₅₀. EC₅₀ er definert som den konsentrasjonen av forbindelse som gir 50% aktivering av dens eget maksimum. Data blir analysert ved bruk av Microsoft Excel og Graphpad Prism eller et internt utviklet dataanalyse programvarepakke.

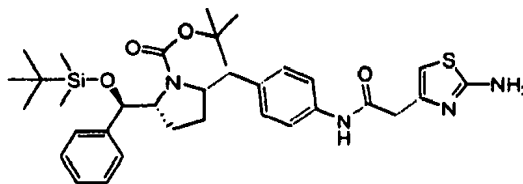
Bindingsanalyse: Forbindelser blir også analysert ved $\beta 1$ og $\beta 2$ -reseptorene for å bestemme selektivitet. Alle bindingsanalyser blir kjørt ved bruk av membraner fremstilt fra CHO-celler som rekombinant uttrykker $\beta 1$ eller $\beta 2$ -reseptorer. Celler blir dyrket i 3-4 dager etter splitting; de bundne cellene blir vasket med PBS og deretter lysert i 1 mM Tris, pH 7,2 i 10 min på is. Kolbene blir skrapet for å fjerne celler og cellene blir deretter homogenisert ved bruk av en Teflon/glass homogenisator. Membraner blir oppsamlet ved sentrifugering ved $38,000 \times g$ i 15 min ved 4°C . De pelleterte membranene blir resuspendert i TME-buffer (50 mM Tris, pH 7,4, 5 mM MgCl_2 , 2 mM EDTA) ved en konsentrasjon på 1 mg protein/ml. Store batcher av membraner kan fremstilles, deles opp i aliquoter og lagres ved -70°C i opptil ett år uten tap av potens. Bindingsanalysen blir utført ved å inkubere sammen membraner (2-5 μg protein), den radioaktivt merkede indikatoren ^{125}I -cyanopindolol (^{125}I -CYP, 45pM), 200 μg WGA-PVT SPA kuler (GE Healthcare) og testforbindelsene ved sluttkonsentrasjoner i området fra 10^{-10} M til 10^{-5} M i et endelig volum på 200 μl TME-buffer inneholdende 0,1% BSA. Analyseplaten blir inkubert i 1 t med resting ved romtemperatur og deretter plassert i en Perkin Elmer Trilux scintillasjonsteller. Platene får hvile i Trilux-telleren i ca. 10 t i mørke før telling. Data blir analysert ved bruk av en standard 4-parameter ikke-linjær regresjonsanalyse ved bruk av enten Graphpad Prism programvare eller en internt utviklet dataanalysepakke. IC_{50} er definert som konsentrasjonen av forbindelsen i stand til å hemme 50% av bindingen av den radioaktivt merkede indikatoren (^{125}I -CYP). En forbindelses selektivitet for $\beta 3$ -reseptoren kan bestemmes ved beregning av forholdet $(\text{IC}_{50} \beta 1 \text{ AR}, \beta 2 \text{ AR})/(\text{EC}_{50} \beta 3 \text{ AR})$.

25 EKSEMPEL I

2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-((5R)-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-yl)-2-metyl]fenyl]acetamid

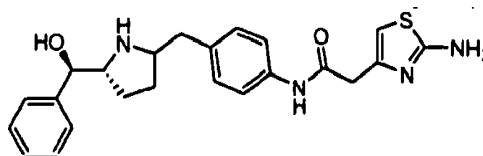


30 Trinn A: Tert-butyl (5R)-2-(4-([(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl]amion}benzyl)-5-[(R)-[(tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat



Til en oppløsning av 10 mg (5:1 blanding cis/trans, 0,02 mmol) *tert*-butyl (SR)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-3) og (2-amino-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre (3,18 mg, 0,02 mmol) i 0,5 ml vannfri DMF ble det tilsatt en 0,5 M oppløsning av HOAt i DMF (0,04 ml, 0,02 mmol) fulgt av EDC (5,8 mg, 0,03 mmol) og DIEA (3,5 μ l, 0,02 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 16 t. Blandingene ble vasket med vann og ekstrahert med diklormetan (2 x 2 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensed ved preparativ TLC-plate (500 μ M)-ved eluering med 5% MeOH i diklormetan hvilket ga produktet (10,3 mg, 81%). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Trinn B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(5R)-[(R)hydroksy(fenyl)metyl]-pyrrolidinyl}metyl)fenyl]acetamid



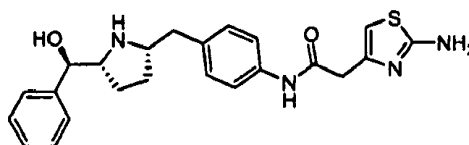
Til en oppløsning av 7 mg (0,01 mmol) *tert*-butyl (5R)-2-(4-[(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl]amion}benzyl)-5-[(R)-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat i 0,20 ml metanol (fra Trinn A) ble det tilsatt 0,20 ml konsentrert HCl og reaksjonsblandingene ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Azeotrop behandling med toluen (2x) for å fjerne vann. Residuet ble tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og rensed ved Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (3,3 mg, 71%). m/z (ES) 423 (MH)⁺. (~5:1 blanding) ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,56 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35-7,32 (m, 0,8H) 7,32-7,29 (m, 0,2H mindre isomer), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1,7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H mindre isomer) 6,67 og 6,66 (br s, 0,2/0,8H, totalt 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H).

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor, ble human β 3 funksjonell aktivitet av Eksempel 1 bestemt til å være mellom 1 til 10 nM.

EKSEMPEL 2

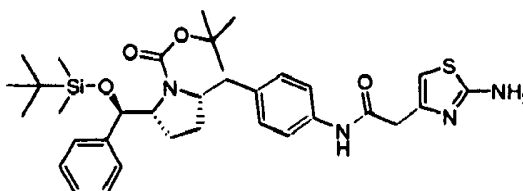
2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(2S,5R)-[(R)-hvdroksy(fenyl)metyl]pyrrolidinyl}metyl)fenyl]acetamid

5



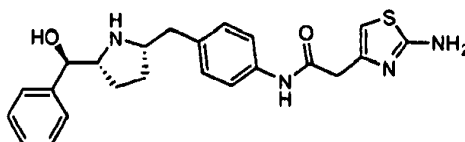
Trinn A: Tert-butyl (2S,5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl}amion}benzy)-5-[(R)-{{tert-butyl(dimetyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

10



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra *tert*-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{{*tert*-butyl(dimetyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4a) og (2-amino-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 1, trinn A. Det ubehandlede produktet ble renset ved preparativ TLC-plate ved eluering med 5% MeOH i diklormetan hvilket ga produktet (4,1 mg, 21%). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Trinn B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(2S,5R)-[(R)hydroksy(fenyl)metyl]-pyrrolidinyl}metyl)fenyl]acetamid



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 4 mg *tert*-Butyl (2S,5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(R)-{{*tert*-butyl(dimetyl)silyl}oksy}(fenyl)metyl]-pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A) i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 1, trinn B. Råproduktet ble renset ved Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffert. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (3,3 mg, 71%). m/z (ES) 423 (MH)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,55 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz,

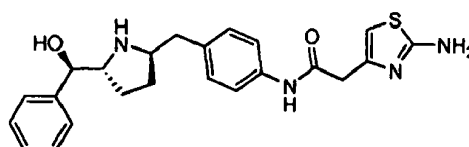
2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (br s, 1H). 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 3H).

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor, ble human β 3
5 funksjonell aktivitet av Eksempel 2 bestemt til å være mellom 1 og 10 nM.

EKSEMPEL 3

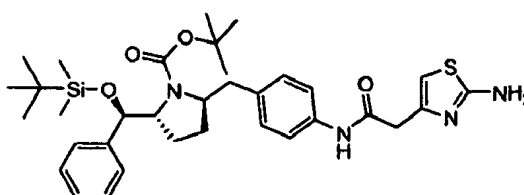
2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(5R)-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidinyl}metyl)fenyl]acetamid

10



Trinn A: Tert-butyl (2R,5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

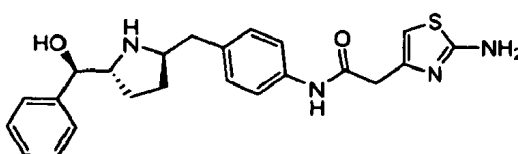
15



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b) og (2-amino-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 1, trinn
20 A. Råproduktet ble renset ved preparativ TLC-plate ved eluering med 5% MeOH i diklormetan hvilket ga produktet (7,5 mg, 83%). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺:

Trinn B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(2R,5R)-[(R)hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidinyll}metyl)fenyl]acetamid

25



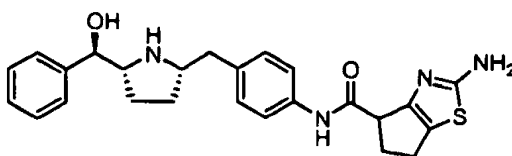
Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 7 mg tert-butyl (2R, 5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl}amion}benzyl)-5-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A) i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 1,

trinn B. Råproduktet ble renset på Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (4,11 mg, 89%). m/z (ES) 423 (MH)⁺. δ : 7,56 (br d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)
 5 7,32-7,29 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 6,67 (br s, 1H). 4,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 4H) 3,16 (dd, $J = 6,3, 13,8$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 8,9, 13,8$ Hz, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H).

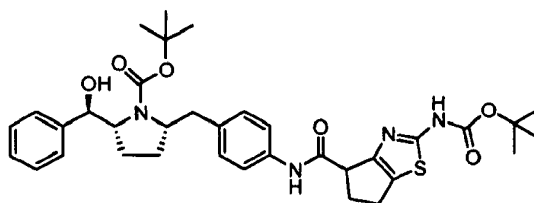
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor, ble human $\beta 3$ funksjonell aktivitet av Eksempel 3 bestemt til å være mellom 11 til 100 nM.

10 EKSEMPEL 4

2-Amino-N-[4-(((2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)metyl)fenyl] - 5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksamid



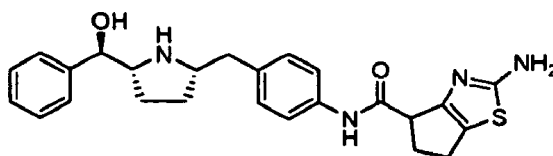
15 Trinn A: Tert-butyl-(2S,5R)-2-(4[(2-[(tert-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-yl}karbonyl)amino]benzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat



Til en oppløsning av 220 mg (0,58 mmol) tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl] pyrrolidin-1-karboksylat (i-13a) og 164 mg (0,58 mmol) 2-[(tert-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksylsyre (i-8) i vannfri DMF (5 ml) ble det tilsatt EDC (165 mg, 0,86
 25 mml), HOBt (132 mg, 0,86 mmol) og Hunig's Base (0,3 ml, 1,7 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Hellt opp i vann (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 30 ml), kombinerte EtOAc-lag ble vasket med vann (2 x 50 ml), mettet NaCl (25 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og evaporert.
 30 Residuet ble renset ved MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+M) eluent: 100% Heksaner (100 ml), gradient 0 til 35% EtOAc i Heksaner (750 ml), deretter 35% EtOAc i Heksaner (600 ml). Diastereoisomerer ble separert ved kiral HPLC på AD-

kolonne (eluent: 25% IPA i Heptan) første isomer som elueres (134 mg, 36%) andre isomer som elueres (126 mg, 34%) begge som hvitt skum.

Trinn B: 2-Amino-N-[4-(((2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)-metyl)fenyl]-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-karboksamid



Til en oppløsning av 126 mg (0,19 mmol) *tert*-butyl-(2S,5R)-2-(4[(2-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]-5,6-dihydro-4H-syklopenta [α] [1,3] tiazol-4-yl}karbonyl)-amino]benzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A, andre isomer som elueres) i DCM (3 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (3,0 ml, 38 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 t. Blandingen ble evaporert og ført gjennom en SCX kassett ved eluering med 2 M NH₃ i metanol for å sette fri basen. Produkt renses ved PREP-TLC 2x [20 x 20cm x 1000 mikron] eluent: 15% MeOH i DCM + 1% NH₄OH og produkt lyofilisert hvilket ga (65 mg, 75%) som et hvitt bløtt fast stoff. m/z (ES) 449 (MH)⁺. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,21 (t, J = 6,9, 1H), 7,12 (d, J = 8,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,3, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H) 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

Produkt fra Trinn A [første isomer som elueres] (134 mg, 0,207 mmol) ble avbeskyttet på lignende måte hvilket ga (44 mg, 48%) som et hvitt bløtt fast stoff. m/z (ES) 449 (MH)⁺.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor, ble human β3 funksjonell aktivitet ifølge Eksempel 4 bestemt til å være mindre enn 1 nM.

EKSEMPLENE 5-96

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor, ble human β3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og vist i følgende tabell som følgende områder:

mindre enn 1 nM (+);

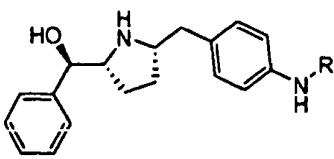
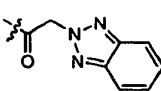
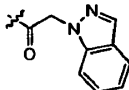
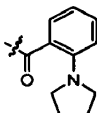
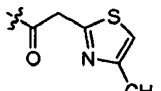
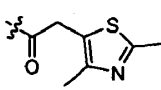
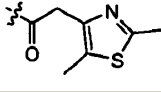
1-10 nM (++);

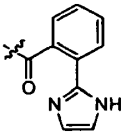
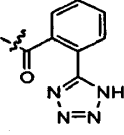
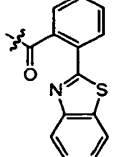
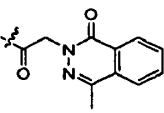
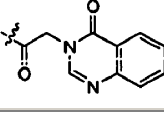
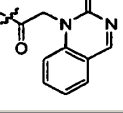
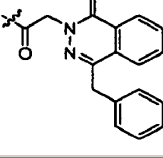
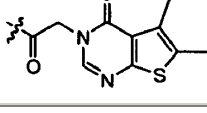
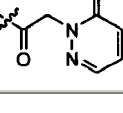
11-100 nM (+++);

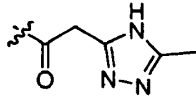
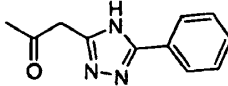
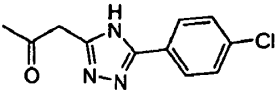
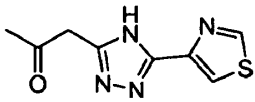
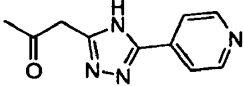
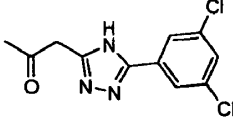
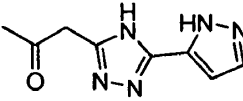
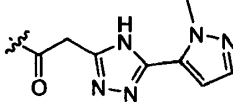
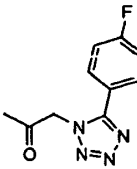
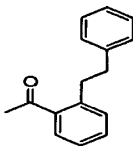
101-1000 nM (++++); and

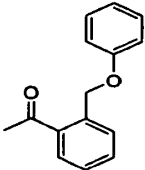
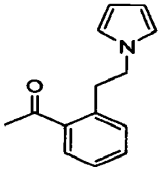
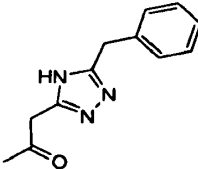
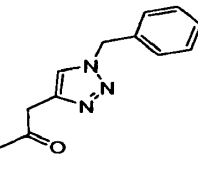
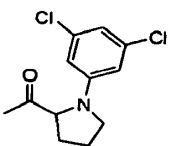
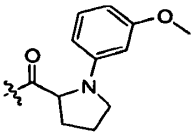
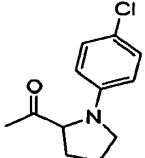
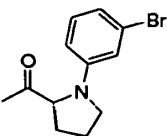
5 større enn 1000 nM men mindre enn 3000 nM (+++++).

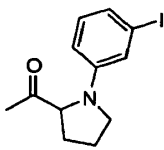
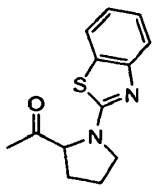
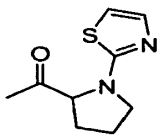
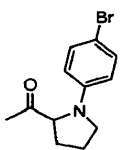
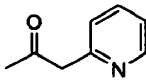
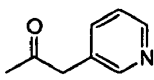
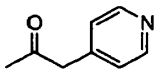
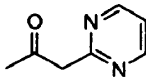
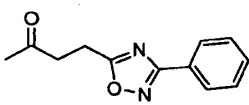
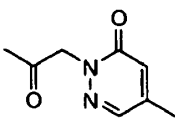
TABELL 4

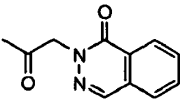
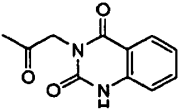
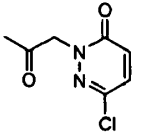
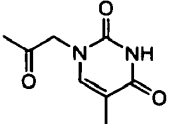
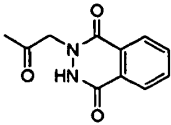
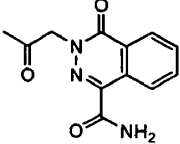
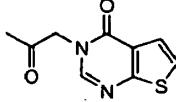
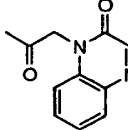
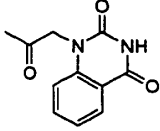
				
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
5		441,52	442,54	++
6		440,54	441,55	++
7		455,59	456,61	++++
8		421,25	422,26	+++
9		435,25	436,22	++++
10		435,25	436,23	++
11		453,55	454,49	+++

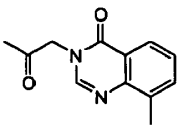
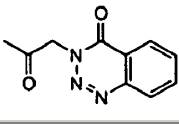
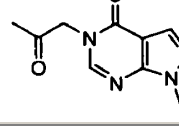
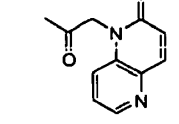
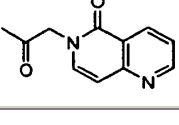
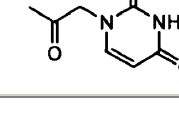
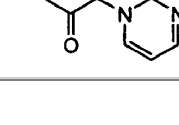
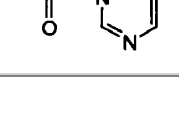
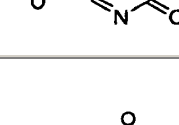
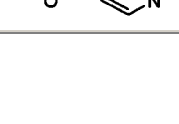
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
12		452,56	453,52	+++
13		454,54	455,51	+++
14		519,67	520,65	++++
15		482,59	483,44	++
16		468,56	469,50	++
17		468,56	469,51	++
18		558,69	559,60	++
19		512,64	513,60	++
20		418,49	419,24	++

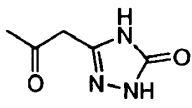
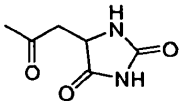
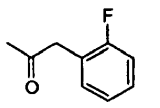
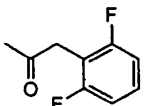
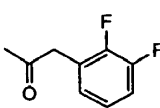
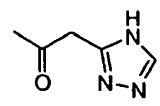
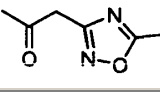
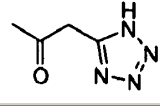
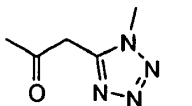
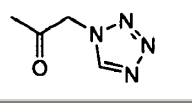
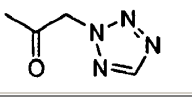
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
21		405,50	406,44	+++
22		467,58	468,52	+
23		502,02	501,96 (M) 503,94 (M+2)	+++
24		474,54	475,50	++
25		468,56	469,50	+++
26		536,47	536,22 (M) 538,18 (M+2) 540,12 (M+4)	++++
27		457,54	458,50	++
28		471,57	472,50	+++
29		486,55	487,48	+++
30		490,65	491,60	++++

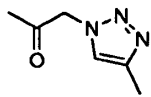
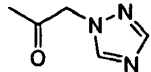
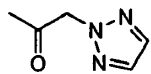
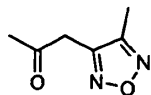
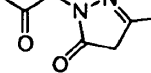
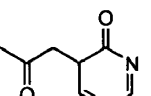
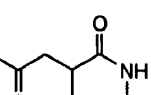
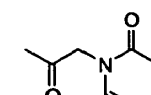
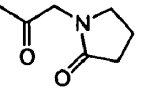
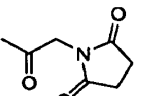
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
31		492,62	493,60	++++
32		479,63	480,58	+++
33		481,60	482,54	+++
34		467,58	468,50	+++
35		524,48	524,75(M) 526,55(M+2)	+++
36		485,62	486,84	++
37		490,04	490,52 (M) 492,48 (M+2)	++++
38		534,49	534,16 (M) 536,08 (M+2)	++

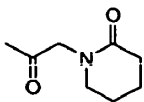
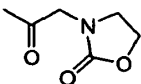
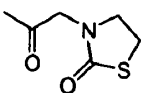
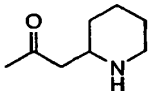
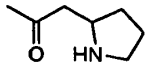
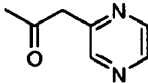
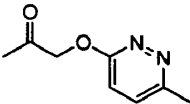
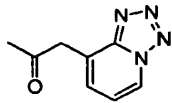
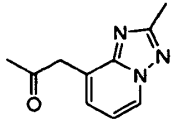
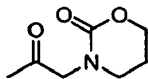
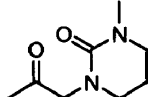
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
39		581,49	582,36	+++
40		512,67	513,80	+++
41		462,61	463,42	++
42		534,49	534,05 (M) 536,14 (M+2)	++++
43		401,50	402,50	+++
44		401,50	402,48	++++
45		401,50	402,48	+++++
46		402,50	403,44	+++
47		482,59	483,53	++
48		432,53	433,50	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
49		468,56	469,52	++
50		484,94	485,82	+
51		452,94	452,88(M+) 454,90 (M+2)	++
52		448,53	449,49	++
53		484,56	485,50	++
54		511,59	512,60	++
55		474,59	475,55	++
56		468,56	468,51	++
57		484,56	485,52	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 binding</u>
58		482,59	483,60	++
59		469,55	470,54	++
60		472,55	473,55	++
61		468,56	468,51	++++
62		468,56	468,50	++
63		434,50	435,50	++
64		418,50	419,48	++
65		418,50	419,48	++
66		418,50	419,49	++++
67		418,50	419,48	+++

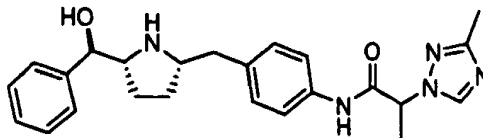
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
68		407,48	408,50	+++
69		422,49	423,47	++++
70		418,52	419,50	+++
71		436,51	437,48	++
72		436,51	437,48	+++
73		391,48	392,44	+++
74		406,50	407,44	++
75		392,46	393,44	+++
76		406,47	407,44	+++
77		392,46	393,42	+++
78		392,46	393,42	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
79		405,50	406,48	++
80		391,48	392,46	+++
81		391,48	392,46	+++
82		406,49	407,47	++
83		420,52	421,50	+++
84		418,50	419,48	+++
85		421,54	422,50	++++
86		417,51	418,50	++
87		407,52	408,48	++
88		421,50	421,50	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β3 binding</u>
89		421,54	422,50	++
90		409,49	410,47	+++
91		425,55	426,53	++
92		393,53	394,51	++++
93		379,51	380,51	++++
94		402,54	403,50	++
95		432,53	433,51	+++
96		428,50	429,46	+++++
97				+++++
98		423,54	424,50	++
99		436,38	437,40	+++

EKSEMPEL 100

N-(4-(((2S,5R)-5-((R)-hydroksy(fenyl)metyl)pyrrolidin-2-yl)metyl)fenyl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamid



5

En blanding av i-13a (2,00 g, 5,23 mmol), 2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propionsyre i-56 (1,00 g, 5,23 mmol), HOAt (1,307 ml, 0,784 mmol) og EDC (2,005 g, 10,46 mmol) i DMF (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min. Reaksjonsblandingen ble quenched med vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med EtOAc. Det ubehandlede produktet ble renset ved kolonnekromatografi (0-3% MeOH (10% NH₄OH) i DCM. Etter evaporasjon ble produktet ytterligere renset ved kiral HPLC (AD kolonne, 30% IPA./Heptaner) hvilket ga det rene boc-beskyttede mellomproduktet, som ble oppløst i et minimalt volum av dioksan og 4 M HCl i dioksan ble tilsatt. Etter 2 t ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk hvilket ga HCl-saltet av tittelforbindelsen. Grunnleggende reversfase HPLC (0,1% NH₄OH i H₂O, MeCN) ga den ønskede frie basen av tittelforbindelsen. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 13 Hz, 2 H) 7,35-7,29 (m, 4 H), 7,26-7,20 (m, 4 H), 5,20 (q, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,27-3,22 (m, 2 H), 2,80-2,72 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,82 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,79-1,73 (m, 1 H), 1,52-1,48 (m, 3 H). ESI-MS beregnet for C₂₄H₂₉N₅O₂: Nøyaktig masse: 419,23, funnet 420,35.

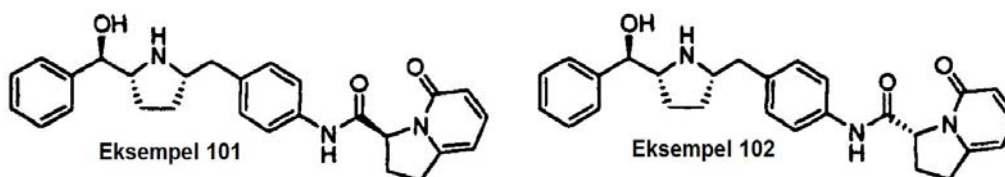
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β3 funksjonell aktivitet av Eksempel 100 bestemt til å være mellom 1 til 10 nM.

25

EKSEMPLERNE 101 og 102

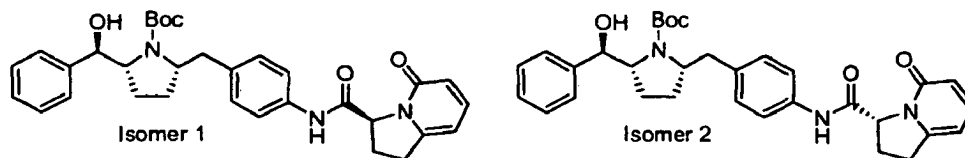
(3S)-N[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksamid (Eksempel 101) og (3R)-N[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksamid (Eksempel 102)

30



Trinn A: Tert-butyl (2R,5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-[4-({[(3S)-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]karbonyl}amino)benzyl]pyrrolidin-1-karboksylat (isomer 1)
 og tert-butyl (2R,5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-[4-({[(3R)-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]karbonyl}amino)benzyl]pyrrolidin-1-karboksylat (isomer 2)

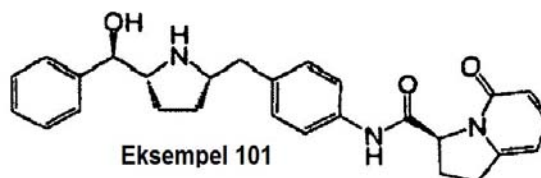
5



Til en oppløsning av 0,610 g (1,60 mmol) Mellomprodukt i-13a og 0,300 g (1,67 mmol) Mellomprodukt i-46 i 3,2 ml vannfri N,N-dimetylformamid under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 0,033 g (0,24 mmol) 1-hydroksy-7-azabenzotriazol fulgt av 0,336 g (1,75 mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 min, quenched med vann og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og
 15 evaporert *in vacuo*. Det ubehandlede residuet ble renset ved silikagelkromatografi ved eluering med en 50-100% gradient av etylacetat i heksaner hvilket ga tittel-forbindelsene som en blanding av diastereomerer i et forhold på 97:3. De to diastereomerene ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av en Daicel CHIRALPAK[®] AD[®] kolonne (eluent: 40% IPA i Heptan). Den første diastereomeren som elueres ble betegnet Isomer 2 og er et fargeløst fast stoff (0,020 g, 2,3%). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺. Den andre diastereomeren som elueres ble betegnet Isomer 1 og
 20 er et fargeløst fast stoff (0,650 g, 75%). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺.

Trinn B (Eks. 101): (3S)-N-[4-({[(2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksamid

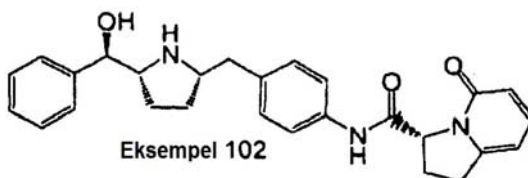
25



En oppløsning av 0,500 g (0,920 mmol) Isomer 1 fra Trinn A ovenfor i 2 ml isopropanol under en atmosfære av nitrogen ble tilsatt 4,0 ml av en 4,0 M oppløsning
 30 av vannfri hydrogenklorid i 1,4-dioksan. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 t og deretter evaporert til tørrhet *in vacuo*. Den ubehandlede reaksjonsblandingen ble renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-75% 0,01% trifluoreddiksyre i acetonitril/

0,01% trifluoreddiksyre i vann-gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten og deretter oppløst i en blanding av 10 ml kloroform og 4 ml av en mettet vandig bikarbonatløsning. Den bifasiske blandingen ble omrørt kraftig i 10 min, deretter ble lagene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med kloroform (3 x 10 ml) og de
 5 kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og evaporert *in vacuo* hvilket ga tittelforbindelsen (Eksempel 101) som et hvitt fast stoff (0,39 g, 95%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,38-3,36 (m, 2H), 5,24 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 7,8
 10 Hz, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H)..LC-MS: *m/z* (ES) 444,0 (MH)⁺.

Trinn B (Eks. 102): (3*R*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}-metyl)fenyl]-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-karboksamid
 15

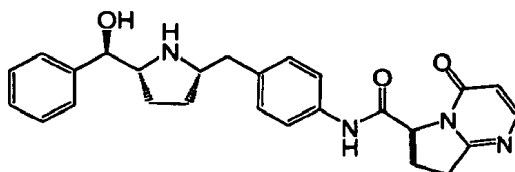


Samme fremgangsmåte ble anvendt for avbeskyttelse av Isomer 2 fra Trinn A ovenfor hvilket ga tittelforbindelsen (Eksempel 102) som en enkelt diastereomer. LC-
 20 MS: *m/z* (ES) 444,0 (MH)⁺.

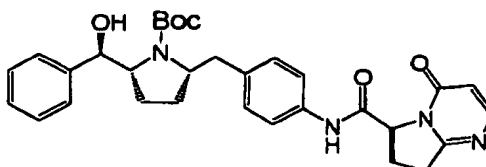
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β3 funksjonell aktivitet av Eksemplene 101 og 102 bestemt å være mellom 1 til 10 nM og mindre enn 1 nM, henholdsvis.

25 EKSEMPEL 103

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}-metyl)fenyl]-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-α]pyrimidin-6-karboksamid



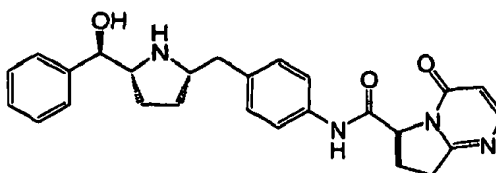
Trinn A: tert-butyl(2R, 5S)-2-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]-5-[4-({(6S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2- α]pyrimidin-6-yl]karbonyl} amino)benzyl]-pyrrolidin-1-karboksylat



- 5 Til en oppløsning av i-13a (21,4 g, 55,9 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (100 ml) ved 0°C ble det tilsatt [(6S)-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2- α]pyrimidin-6-karboksylysyre (11,1 g, 61,5 mmol), fulgt av 1-hydroksybenzotriazol (i-44, 7,55 g, 55,9 mmol), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N*-etylkarbodiimidhydroklorid (16,1 g, 84,0 mmol) og *N,N* diisopropyletylamin (29,2 ml, 168 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt fra
- 10 0°C til omgivelsestemperatur i 2 t. Vann (600 ml) ble tilsatt og det ble ekstrahert med diklormetan (600 ml x 2). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄. Etter fjerning av de flyktige stoffene ble residuet rensset ved bruk av et Biotage Horizon® system (0-5% deretter 5% metanol med 10% ammoniakk/diklormetanblanding) hvilket ga tittelforbindelsen som inneholdt 8% av de mindre diastereomerene. Den ble ytterligere rensset ved superkritisk væske kromatografi (kiral AS
- 15 kolonne, 40% metanol) hvilket ga tittelforbindelsen som et blekt gult fast stoff (22,0 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,91
- 20 (dd, *J* = 13,1, 9,0 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,71-1,49 (m, 13H). LC-MS 567,4 (M+23).

Trinn B: (6S)-*N*-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl} metyl)-fenyl]-4-okso-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2- α]pyrimidin-6-karboksamid

25



- Til en oppløsning av mellomproduktet fra Trinn A (2,50 g, 4,59 mmol) i diklormetan (40 ml) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (15 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 t. Etter fjerning av de flyktige stoffene, ble
- 30 mettet NaHCO₃ tilsatt for å oppnå en pH-verdi på 8-9. Blandingen ble deretter ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄. Etter konsentrasjon ga krystallisering fra metanol/acetonitril tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,23g, 60%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 6,7 Hz,

1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (br, 1H), 4,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,66-2,51 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H). LC-MS 445,3 (M+1).

- 5 Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human $\beta 3$ funksjonell aktivitet av Eksempel 103 bestemt til å være mellom 11 til 100 nM.

EKSEMPLENE 104-224

- 10 Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved bruk av metodene som beskrevet nedenfor.

15 Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD-kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomerer som elueres ble betegnet isomer 1 og den andre isomerer som elueres ble betegnet isomer 2.

20 Metode B: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralCEL OD-kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomerer som elueres ble betegnet isomer 1 og den andre isomerer som elueres ble betegnet isomer 2.

25 Metode C: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en Pirkle (R,R)-WHELK-O kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomerer som elueres ble betegnet isomer 1 og den andre isomerer som elueres ble betegnet isomer 2.

30 Metode D: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av Daicel CHIRALCEL® OJ® kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomerer som elueres betegnes isomer 1 og den andre isomerer som elueres betegnes isomer 2.

35 Metode E: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av Daicel CHIRALPAK® AS® kolonne eluering, med løsningsmiddelblandinger av IPA eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomerer som elueres ble betegnet isomer 1 og den andre isomerer som elueres ble betegnet isomer

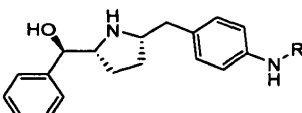
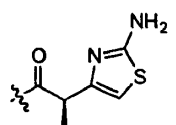
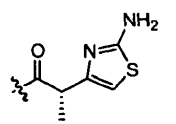
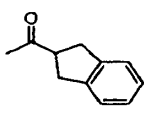
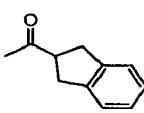
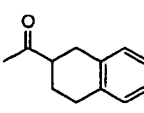
2.

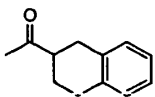
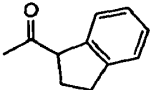
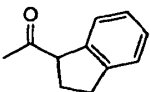
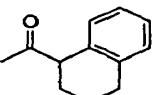
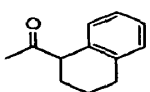
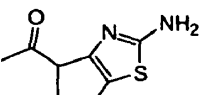
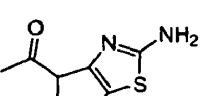
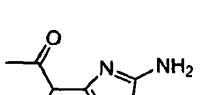
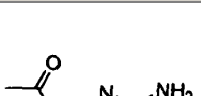
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og vist i følgende tabell som følgende områder:

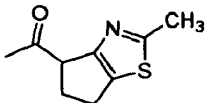
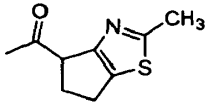
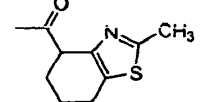
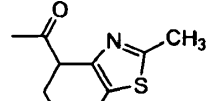
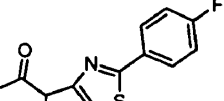
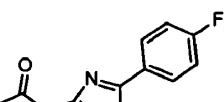
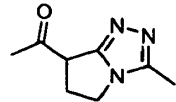
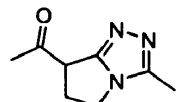
- 5 mindre enn 1 nM (+);
 1-10 nM (++);
 11-100 nM (+++);
 101-1000 nM (++++); and
 større enn 1000 nM men mindre enn 3000 nM (+++++).

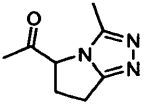
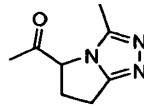
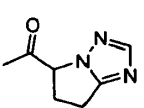
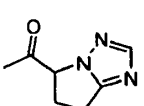
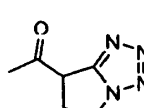
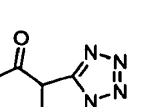
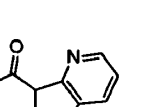
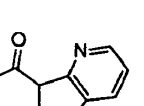
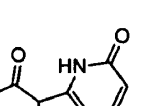
10

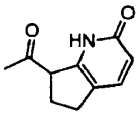
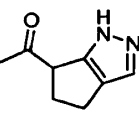
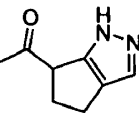
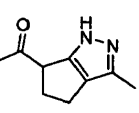
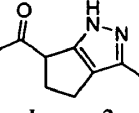
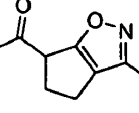
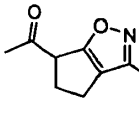
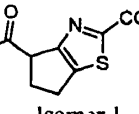
TABELL 5

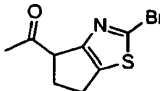
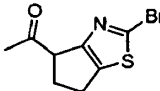
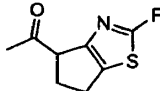
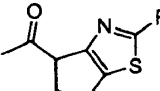
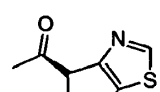
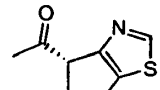
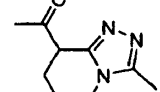
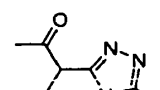
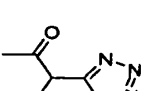
					
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
104		436,58	437,50	A	+
105		436,58	437,80	A	+
106	 Isomer 1	426,56	427,50	C	+++
107	 Isomer 2	426,56	427,50	C	++++
108	 Isomer 1	440,59	441,50	A	++++

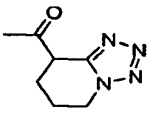
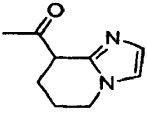
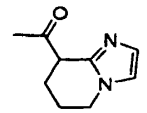
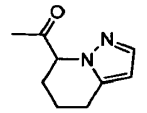
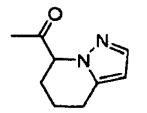
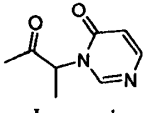
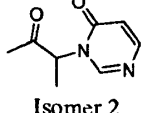
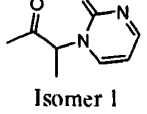
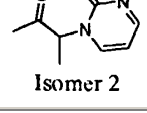
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
109	 Isomer 2	440,59	441,50	A	+++++
110	 Isomer 1	426,56	427,50	C	+++
111	 Isomer 2	426,56	427,50	C	++++
112	 Isomer 1	440,59	441,50	C	+++
113	 Isomer 2	440,59	441,50	C	++++
114	 Isomer 1	448,59	449,50	A	++
115	 Isomer 2	448,59	449,50	A	+
116	 Isomer 1	462,62	463,60	A	++
117	 Isomer 2	462,62	463,60	A	+

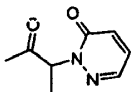
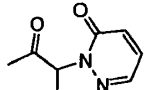
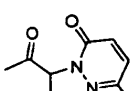
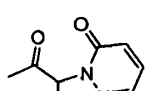
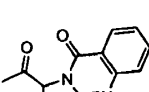
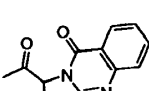
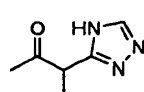
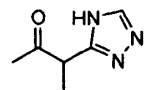
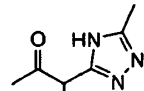
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
118	 Isomer 1	447,60	448,60	A	++
119	 Isomer 2	447,60	448,60	A	+
120	 Isomer 1	461,63	462,60	A	+++
121	 Isomer 2	461,63	462,60	A	++
122	 Isomer 1	527,67	528,60	A	++++
123	 Isomer 2	527,67	528,60	A	++++
124	 Isomer 1	431,54	432,50	C	++
125	 Isomer 2	431,54	432,50	C	++

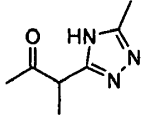
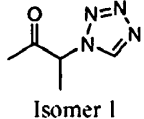
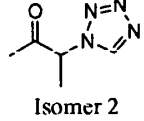
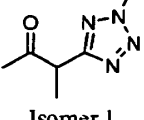
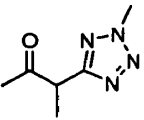
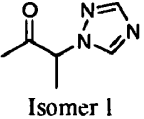
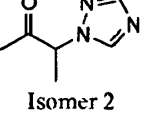
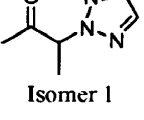
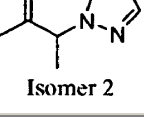
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
126	 Isomer 1	431,54	432,50	C	+++
127	 Isomer 2	431,54	432,50	C	++++
128	 Isomer 1	417,48	418,46	C	+++
129	 Isomer 2	417,48	418,45	C	+++
130	 Isomer 1	418,50	419,48	B	++
131	 Isomer 2	418,50	419,48	B	++
132	 Isomer 1	427,55	428,50	A	+
133	 Isomer 2	427,55	428,51	A	+
134	 Isomer 1	443,55	444,53	A	++++

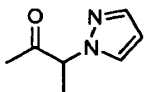
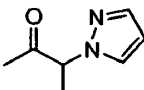
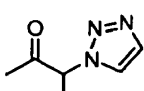
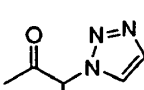
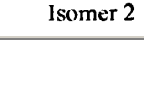
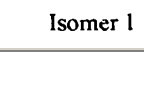
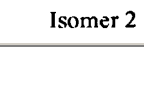
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
135	 Isomer 2	443,55	444,53	A	++++
136	 Isomer 1	416,48	417,40	A	+++
137	 Isomer 2	416,48	417,40	A	+++
138	 Isomer 1	430,56	431,50	A	+++
139	 Isomer 2	430,56	431,50	A	++
140	 Isomer 1	431,54	432,52	A	+++
141	 Isomer 2	431,54	432,52	A	++
142	 Isomer 1	477,59	461,60(M-OH) 478,57	C	++++
143	 Isomer 2	477,59	461,60(M-OH) 478,57	C	+++

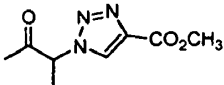
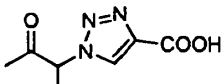
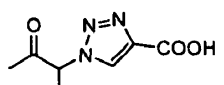
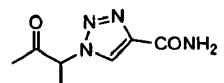
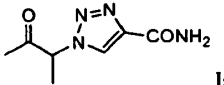
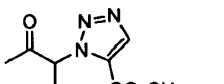
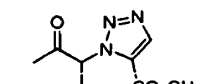
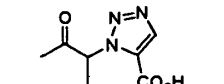
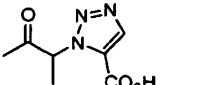
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
144	 Isomer 1	512,47	512,44(M+) 514,47(M+2)	C	++
145	 Isomer 2	512,47	512,44(M+) 514,47(M+2)	C	+
146	 Isomer 1	451,57	452,53	C	+
147	 Isomer 2	451,57	452,53	C	+
148	 Isomer 1	433,39	434,40	Fremstilt fra kiralt utgangs- materiale	+
149	 Isomer 2	433,39	434,40	Fremstilt fra kiralt utgangs- materiale	+++
150	 Isomer 1	445,57	446,55	C	++
151	 Isomer 2	445,57	446,55	C	++
152	 Isomer 1	432,53	433,50	B	+++

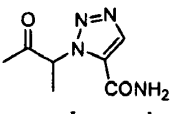
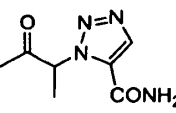
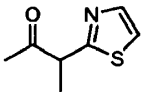
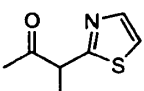
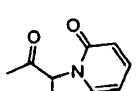
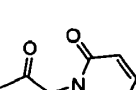
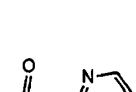
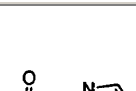
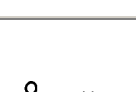
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
153	 Isomer 2	432,53	433,50	B	+++
154	 Isomer 1	430,56	431,50	A	+++++
155	 Isomer 2	430,56	431,50	A	++++
156	 Isomer 1	430,56	431,50	A	++
157	 Isomer 2	430,56	431,50	A	+++
158	 Isomer 1	432,53	433,50	A	++
159	 Isomer 2	432,53	433,50	A	++
160	 Isomer 1	432,53	433,50	B	++
161	 Isomer 2	432,53	433,50	B	+

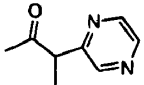
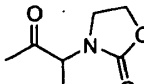
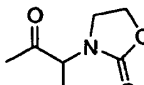
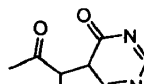
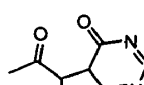
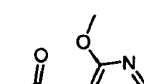
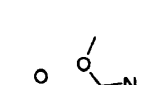
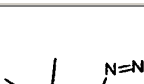
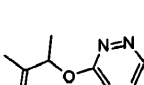
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
162	 Isomer 1	432,53	433,50	B	++
163	 Isomer 2	432,53	433,50	B	++
164	 Isomer 1	446,55	447,53	E	++
165	 Isomer 2	446,55	447,53	E	++
166	 Isomer 1	482,53	483,50	D	++
167	 Isomer 2	482,53	483,50	D	+
168	 Isomer 1	405,50	406,46	C	++
169	 Isomer 2	405,50	406,46	C	++
170	 Isomer 1	419,52	420,46	C	++

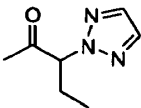
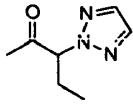
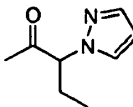
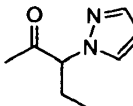
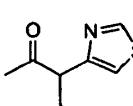
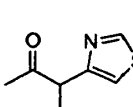
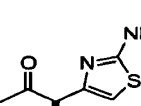
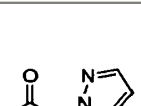
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
171	 Isomer 2	419,52	420,46	C	++
172	 Isomer 1	406,50	407,50	C	++
173	 Isomer 2	406,50	407,50	C	++
174	 Isomer 1	420,52	420,50	C	+++
175	 Isomer 2	420,52	420,50	C	++
176	 Isomer 1	405,50	406,46	A	++
177	 Isomer 2	405,50	406,46	A	++
178	 Isomer 1	405,50	406,46	A	++
179	 Isomer 2	405,50	406,46	A	++

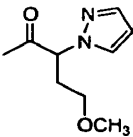
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
180	 Isomer 1	404,32	405,50	A	++
181	 Isomer 2	404,52	405,50	A	++
182	 Isomer 1	405,50	406,46	A	+++
183	 Isomer 2	405,50	406,46	A	++
184	 Isomer 1	418,54	419,54	A	+++
185	 Isomer 2	418,54	419,54	A	++
186	 Isomer 1	418,54	419,54	A	++++
187	 Isomer 2	418,54	419,54	A	++
188	 Isomer 1	463,59	464,60	A	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
189	 Isomer 2	463,59	464,60	A	+++
190	 Isomer 1	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	+++
191	 Isomer 2	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	+++
192	 Isomer 1	448,59	449,60	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	++
193	 Isomer 2	448,59	449,60	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	+++
194	 Isomer 1	463,59	464,60	A	+++
195	 Isomer 2	463,59	464,60	A	++
196	 Isomer 1	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	++
197	 Isomer 2	449,50	433,48(M-OH) 450,52	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
198	 Isomer 1	448,59	449,60	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	+++
199	 Isomer 2	448,59	449,60	Fremstilt kiralt fra separerte estere ovenfor	++
200	 Isomer 1	421,57	422,55	A	+
201	 Isomer 2	421,57	422,55	A	++
202	 Isomer 1	431,54	432,50	A	++
203	 Isomer 2	431,54	432,50	A	++
204	 Isomer 1	415,54	416,50	A	++
205	 Isomer 2	415,54	416,50	A	++
206	 Isomer 1	416,53	417,50	A	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
207	 Isomer 2	416,53	417,50	A	++
208	 Isomer 1	423,52	424,50	A	++
209	 Isomer 2	423,52	424,50	A	+++
210	 Isomer 1	418,50	419,47	A	+++
211	 Isomer 2	418,50	419,47	A	+++
212	 Isomer 1	446,55	447,51	A	+++
213	 Isomer 2	446,55	447,51	A	+++
214	 Isomer 1	432,53	433,53	B	++++
215	 Isomer 2	432,53	433,53	B	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
216	 Isomer 1	419,53	420,50	A	++
217	 Isomer 2	419,53	420,50	A	++
218	 Isomer 1	418,54	419,50	A	++
219	 Isomer 2	418,54	419,50	A	++
220	 Isomer 1	418,54	419,50	A	+
221	 Isomer 2	418,54	419,50	A	++
222		468,60	469,56	C	+
223		448,51	449,50	A	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
224		448,51	449,50	A	+++

EKSEMPLENE 225-232

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet i eksemplene ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av metodene som tidligere beskrevet.

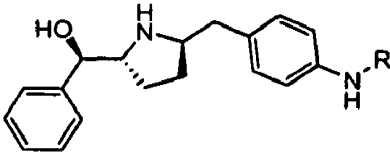
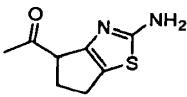
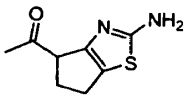
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

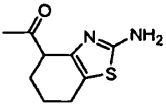
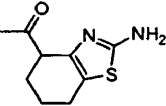
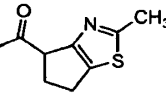
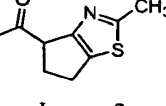
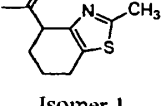
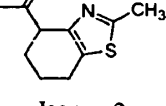
11-100 nM (+++);

101-1000 nM (++++); and

større enn 1000 nM men mindre enn 3000 nM (+++++).

TABELL 6

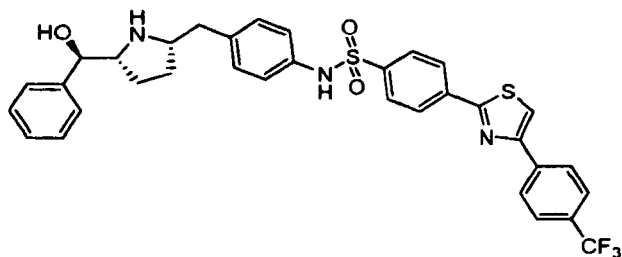
					
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
225	 Isomer 1	448,59	449,50	C	+++
226	 Isomer 2	448,59	449,50	C	++++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>KIRAL KOLONNE</u>	<u>Human β_3 Funksjonell</u>
227	 Isomer 1	462,62	463,60	B	++++
228	 Isomer 2	462,62	463,60	B	+++++
229	 Isomer 1	447,60	448,60	B	+++
230	 Isomer 2	447,60	448,60	B	++++
231	 Isomer 1	461,63	462,60	C	++++
232	 Isomer 2	461,63	462,60	C	+++++

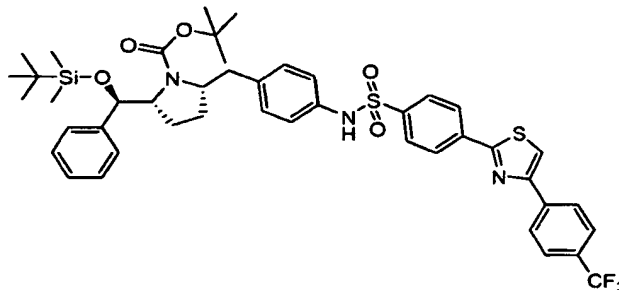
EKSEMPEL 233

N-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-y}metyl)fenyl]-4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}benzensulfonamid

5



Trinn A: *Tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)-metyl-5-(4-{[(4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl} fenyl)sulfonyl]amino} benzyl)-pyrrolidin-1-karboksylat

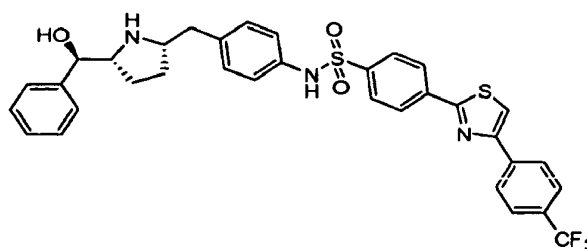


5

Til en oppløsning av 10 mg (0,02 mmol) *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(*R*)- {(*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4a) (5:1-blanding *cis/trans*) i vannfri DMF ble det tilsatt i-6, (9,4 mg, 0,02 mmol) fulgt av pyridin (3,2 mg, 0,04 mmol) og reaksjonen ble omrørt i 1 t ved romtemperatur under nitrogenatmosfære. Reaksjonen ble quenched med 1N HCl (0,5 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 2 ml). Diklormetan-laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Preparativ TLC-plate (500 uM)-rensing ved eluering med 40% etylacetat i heksan ga produktet (16,2 mg, 93%). *m/z* (ES) 865 (MH)⁺, 765 (M-Boc)⁺.

15

Trinn B: N-[4-({(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)-fenyl]-4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl} benzensulfonamid



Til en oppløsning av 16 mg (0,02 mmol) *tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl-5-(4-{[(4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl} fenyl)sulfonyl]amino} benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A) i 0,25 ml metanol ble det tilsatt 0,25 ml konsentrert HCl og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Azeotrop behandling med toluen (2x) for å fjerne vann. Residuet ble tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og renses på Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (7,3 mg, 61%). *m/z* (ES) 650 (MH)⁺. ¹NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (br

20

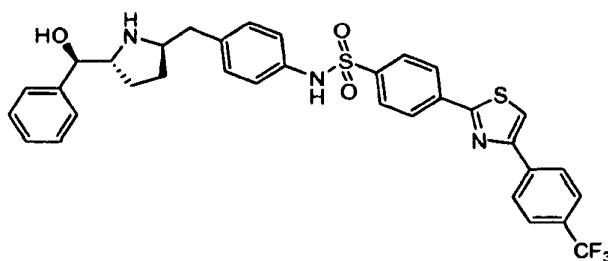
25

d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,15-8,10 (m, 3H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,16 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 6,4, 13,0$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 7,7, 13,0$ Hz, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 3H).

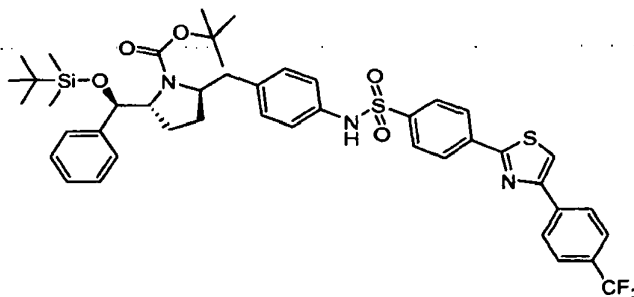
- 5 Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human $\beta 3$ funksjonell aktivitet av Eksempel 233 bestemt til å være mellom 1 til 10 nM.

EKSEMPEL 234

10 N-[4-({(2R, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]-4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}benzensulfonamid



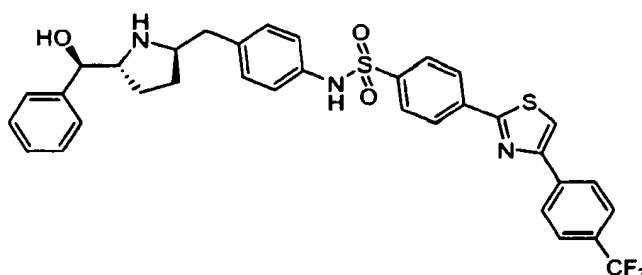
15 Trinn A: *Tert*-butyl (2R, 5R)-2-[(R)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl-5-(4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}fenyl)sulfonyl]amino}benzyl)-pyrrolidin-1-karboksylat



20 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra *tert*-butyl (2R, 5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4b) og 4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}benzensulfonyl klorid (i-6) i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 212, trinn A. Det ubehandlede produktet ble renset ved preparativ TLC-plate ved eluering med 40% etylacetat i heksan hvilket ga produktet (8,1 mg, 81%). m/z (ES) 865 (MH)⁺, 765 (M-Boc)⁺.

25

Trinn B: N-[4-({(2R, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)-fenyl]-4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}benzensulfonamid



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 8 mg *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(fenyl)metyl-5-(4-{[(4-{4-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-2-yl}fenyl)sulfonyl]amino}benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A) i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 233, trinn B. Det ubehandlede produktet ble renset på Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert

hvilket ga et hvitt skum (0,3 mg, 71%). ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,20 (br d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,16-8,10 (m, 3H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,14 (br d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 5,9, 12,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 7,6, 12,6 Hz, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 3H).

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β₃ funksjonell aktivitet av Eksempel 234 bestemt til å være mellom 11 til 100 nM.

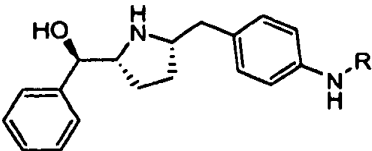
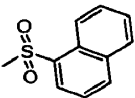
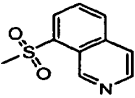
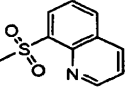
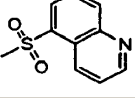
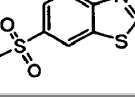
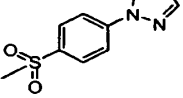
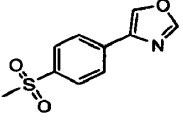
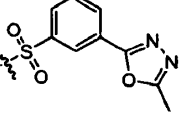
EKSEMPLENE 235-250

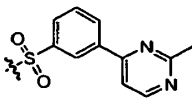
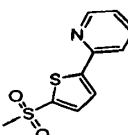
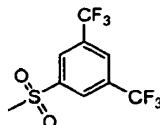
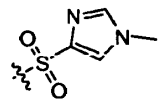
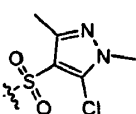
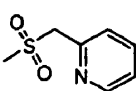
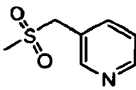
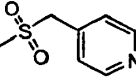
Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer.

Ved bruk av de biologiske analysene (β₃AR-cAMP) som beskrevet ovenfor, ble human β₃ funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

11-100 nM (+++);
101-1000 nM (++++); and
større enn 1000 nM men mindre enn 3000 nM (+++++).

TABELL 7

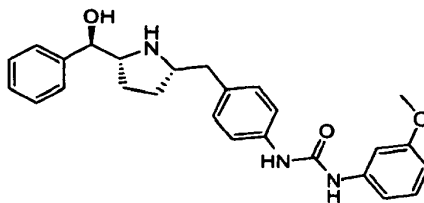
				
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
235		472,60	473,60	++++
236		473,60	474,60	+++++
237		473,60	474,60	++++
238		473,60	474,60	++++
239		479,60	480,60	+++
240		488,61	489,60	++++
241		489,60	490,60	+++
242		504,60	505,60	++++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
243		514,60	515,60	++++
244		515,66	516,62	++++
245		558,55	558,49	+++
246		426,54	427,48	++++
247		475,03	474,98 (M) 477,01 (M+2)	+++++
248		437,57	438,50	++++
249		437,57	438,50	+++++
250		437,50	438,50	++++

EKSEMPEL 251

N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl} metyl)fenyl]-N'-(3-metoksyfenyl)urea

154



Trinn A: N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-5-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl) fenyl]-N'-(3-metoksyfenyl)-urea

5 Til en oppløsning av 30 mg (0,078 mmol) *tert*-butyl (2S,5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-13a) i CH₂Cl₂ (0,5 ml) ble det tilsatt 14 mg (0,094 mmol) 1-isocyanato-3-metoksybenzen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2,5 t. Den ble deretter tilsatt TFA (0,4 ml) og ble omrørt ved omgivelsestemperatur i ytterligere 3 t. Etter
10 fjerning av de flyktige stoffene ble den rensert ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C 18; 10-80% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient). De rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC/MS 432,3 (M+1).

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β 3
15 funksjonell aktivitet av Eksempel 251 bestemt til å være mellom 11 til 100 nM.

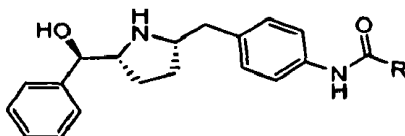
EKSEMPLENE 252-262

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangs-
20 materialer.

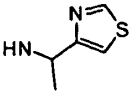
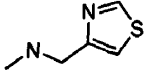
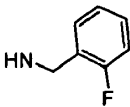
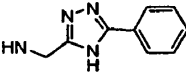
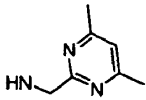
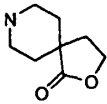
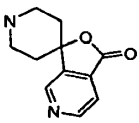
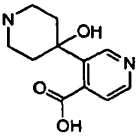
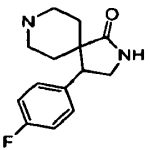
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β 3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

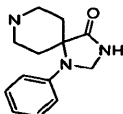
1-10 nM (++);
25 11-100 nM (+++); og
101-1000 nM (++++).

TABELL 8



30

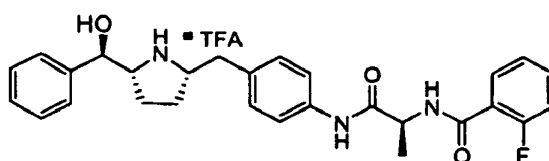
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
252		436,58	437,56	++++
253		436,58	437,54	+++
254		433,53	434,53	++++
255		482,55	483,60	++
256		445,52	446,50	+++
257		428,59	429,60	++++
258		463,60	464,60	++++
259		512,63	513,60	++++
260		529,60	530,60	+++
261		656,68	657,70	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
262		639,66	640,70	++

EKSEMPEL 263

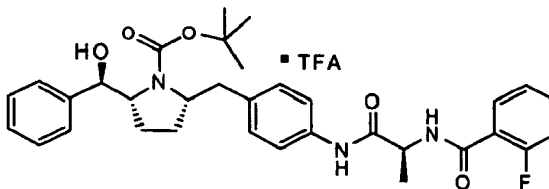
2-Fluor-N-((1S)-2- {[4-((2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)metyl]fenyl]amino}-1-metyl-2-oksoetyl)benzamid

5



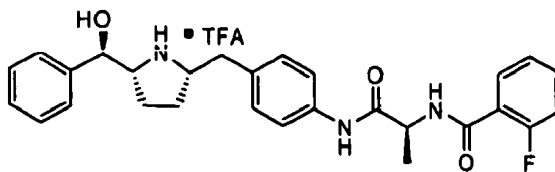
Trinn A: Tert-butyl (2S,5R)-2-[4-((2S)-2-[(2-fluorbenzoyl)amino]propanoyl) amino)benzyl]-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat, trifluor-eddiksyre salt

10



Til en oppløsning av 0,090 g (0,20 mmol) mellomprodukt 77 i 2 ml diklormetan ble det tilsatt 0,027 ml (0,20 mmol) trietylamin fulgt av 0,032 g (0,20 mmol) kommersielt tilgjengelig 2-fluorbenzoylchlorid. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Den ubehandlede reaksjonsblanding ble renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-90% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) og de rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,035 g, 30%). LCMS: m/z (ES) 576 (MH)⁺.

Trinn B: 2-Fluor-N-((1S)-2- {[4-((2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)metyl]fenyl]amino}-1-metyl-2-oksoetyl)benzamid, trifluoreddiksyre salt



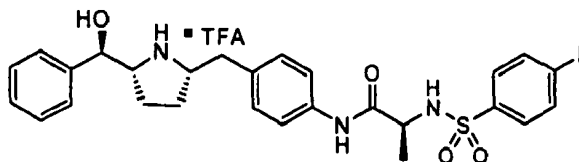
Til en omrørt oppløsning av 0,033 g (0,057 mmol) *tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-[4-({(2*S*)-2-[(2-fluorbenzoyl)amino]propanoyl}amino)benzyl)-5-[(*R*)-

- 5 hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat, trifluoreddiksyre salt fra Trinn A ovenfor i 2,5 ml diklormetan ble det tilsatt 0,5 ml trifluoreddiksyre. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Den rå reaksjonsblanding ble rensset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-70% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1 % trifluoreddiksyre i vann-gradient) og de rene
- 10 fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,027 g, 67%). LCMS: m/z (ES) 476 (MH)⁺.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human $\beta 3$ funksjonell aktivitet av Eksempel 263 bestemt til å være mindre enn 1 nM.

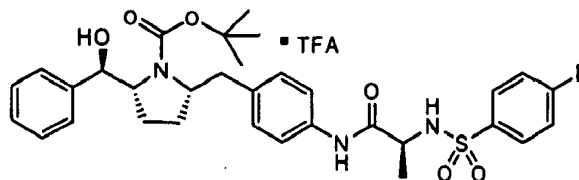
15 EKSEMPEL 264

(2*S*)-2-{[(4-Fluorfenyl)sulfonyl]amino}-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl) metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]propanamid



20

Trinn A: *Tert*-butyl (2*S*,5*R*)-2-{4-[(2*S*)-2-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]amino}propanoyl)amino]benzyl}-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat, trifluoreddiksyre salt



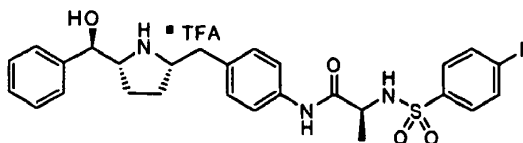
25

Til en oppløsning av 0,085 g (0,19 mmol) mellomprodukt 77 i 3 ml diklormetan ble det tilsatt 0,039 ml (0,28 mmol) trietylamin fulgt av 0,036 g (0,19 mmol) kommersielt tilgjengelig 4-fluorbenzensulfonylchlorid. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Den ubehandlede

reaksjonsblandingen ble renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C18; 0-90% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) og de rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,047 g, 35%). LCMS: m/z (ES) 612 (MH)⁺.

5

Trinn B: (2S)-2-{{[(4-Fluorfenyl)sulfonyl]amino}-N[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl) metyl]pyrrolidin-2-yl} metyl)fenyl]propanamid



10

Til en omrørt oppløsning av 0,047 g (0,065 mmol) *tert*-butyl (2S,5R)-2-{4-[[((2S)-2-{{[(4-fluorfenyl)sulfonyl]amino}propanoyl)amino]benzyl}-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat, trifluoreddiksyre salt fra Trinn A ovenfor i 2.5 ml diklormetan ble det tilsatt 0,5 ml trifluoreddiksyre. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 t og deretter ble alle flyktige stoffer fjernet *in vacuo*. Den ubehandlede reaksjonsblandingen ble renset ved reversfase HPLC (TMC Pro-Pac C 18; 0-70% 0,1% trifluoreddiksyre i acetonitril/ 0,1% trifluoreddiksyre i vann-gradient) og de rene fraksjonene ble lyofilisert over natten hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,030 g, 62%). LCMS: m/z (ES) 512 (MH)⁺.

20

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β 3 funksjonell aktivitet av Eksempel 264 bestemt til å være mellom 11 og 100 nM.

EKSEMPLENE 265-273

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β 3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

30

mindre enn 1 nM (+);

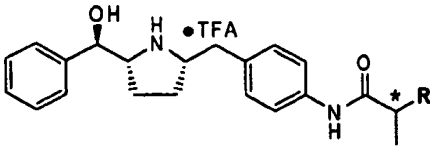
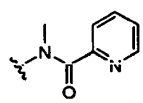
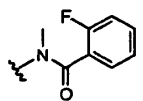
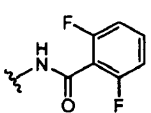
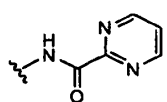
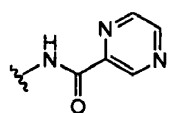
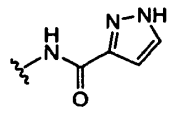
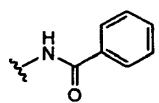
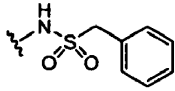
1-10 nM (++);

11-100 nM (+++); og

101-1000 nM (++++).

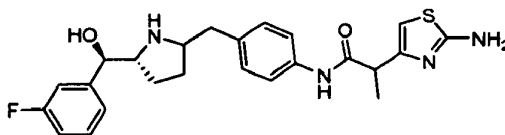
35

TABELL 9

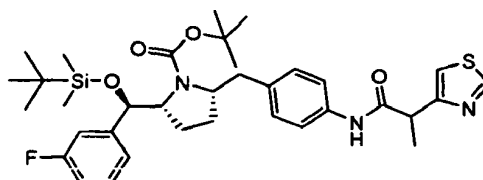
					
<u>Eksempel</u>	<u>*Diastereomer</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (MH)⁺</u>	Human β_3 funksjonell
<u>265</u>	S		472	473	++++
266	S		490	491	+++
267	S		493	494	+
268	S		459	460	+
269	S		459	460	++
270	S		353	354	+++
271	S		447	448	+
272	S		457	458	+
273	S		507	508	+++

EKSEMPLENE 274 og 2752-(2-Amino-1,3-tiazol-4-[4-({(5R)-[(R)-hydroksy(3-fluorfenyl)metyl]pyrrolidin-yl)metyl]fenyl]acetamid

5

Trinn A: Tert-butyl (2S, 5R)-2-[(R)-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-fluorfenyl)metyl]-5-(4-{[2-(1,3-tiazol-4-yl)propanoyl]amino}benzyl)pyrrolidin-1-karboksylat

10

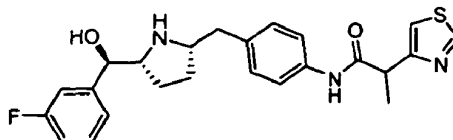


Til en oppløsning av 50 mg (0,10 mmol) *tert*-butyl(5R)-2-(4-aminobenzyl)-5-[(R)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-fluorfenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-4c) og 2-(1,3-tiazol-4-yl)propionsyre (15 mg, 0,10 mmol) i 3 ml vannfri DMF ble det tilsatt en 0,5 M oppløsning av HOAt i DMF (0,2 ml, 0,10 mmol) fulgt av EDC (25 mg, 0,15 mmol) og DIEA (16,5 μ l, 0,1 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 16 t. Blandingen ble vasket med vann og ekstrahert med diklormetan (2 x 5 ml). De organiske lagene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensset ved preparativ TLC-plate (500 μ M) ved eluering med 5% MeOH i diklormetan hvilket ga produktet som en blanding av diastereomerer. De to diastereomerene ble deretter separert ved kiral HPLC ved anvendelse av en Daicel CHIRALPAK[®] AD[®] kolonne (eluent: 40% IPA i Heptan). Den første diastereomeren som elueres ble betegnet Isomer 1 og er et fargeløst fast stoff. LC-MS: m/z (ES) 655 (MH)⁺, 677 (MNa)⁺. Den andre diastereomeren som elueres ble betegnet Isomer 2 og er også et fargeløst fast stoff. m/z (ES) 654 (MH)⁺, 676 (MNa)⁺.

Trinn B: N-[4-({(2S, 5R)-5-[(R)-(3-fluorfenyl)(hydroksy)metyl]pyrrolidin-2 yl} metyl)fenyl]-2-(1,3-tiazol-4-yl)propanamid (isomer 1) (Eksempel 274)

30

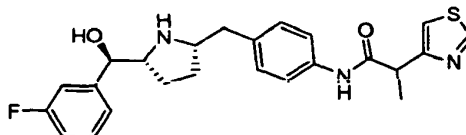
161



Til en oppløsning av 8 mg (0,01 mmol) *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-{[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)propanoyl]amino}benzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-fluorfenyl)metyl] pyrrolidin-1-karboksylat (isomer 1) i 0,20 ml metanol fra Trinn A ble det tilsatt 0,20 ml konsentrert HCl og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Azeotrop behandling med toluen (2x) for å fjerne vann. Residuet ble tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og renses på Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (Eksempel 274) (5,1 mg, 88%). *m/z* (ES) 440 (MH)⁺.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β3 funksjonell aktivitet av Eksempel 274 bestemt til å være mellom 11 og 100 nM.

Trinn C: N-[4-({(2*S*, 5*R*)-5-[(*R*)-(3-fluorfenyl)(hydroksy)metyl]pyrrolidin-2 yl} metyl)fenyl]-2-(1,3-tiazol-4-yl)propanamid (isomer 1) (Eksempel 275)



Til en oppløsning av 8 mg (0,01 mmol) *tert*-butyl (2*S*, 5*R*)-2-(4-{[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)propanoyl]aminobenzyl)-5-[(*R*)-{[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oksy}(3-fluorfenyl)metyl] pyrrolidin-1-karboksylat (isomer 2) i 0,20 ml metanol fra Trinn A ble det tilsatt 0,20 ml konsentrert HCl og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Azeotrop behandling med toluen (2x) for å fjerne vann. Residuet ble tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og renses på Gilson HPLC ved eluering med en 0-50% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (Eksempel 275) (4,3 mg, 79%). *m/z* (ES) 440 (MH)⁺.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β3 funksjonell aktivitet av Eksempel 275 bestemt til å være mindre enn 1 nM.

EKSEMPLENE 276-281

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av metodene som beskrevet nedenfor.

- 5 Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

- 10 Ved anvendelse av de biologiske analysene (β_3 AR-cAMP) som beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

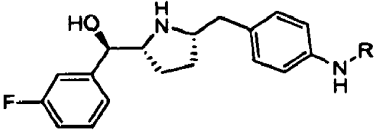
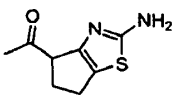
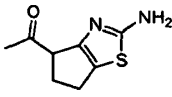
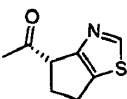
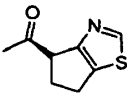
mindre enn 1 nM (+);

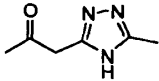
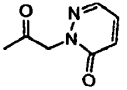
1-10 nM (++); og

11-100 nM (+++).

15

TABELL 10

				
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
276	 Isomer 1	466,39	467,50	+++
277	 Isomer 2	466,39	467,50	+
278		451,38	452,50	+++
279		451,38	452,50	+

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
280		423,21	424,20	++
281		436,19	437,20	++

EKSEMPLENE 282-287

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangs-

5 materialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved bruk av metodene som beskrevet nedenfor.

Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet

10 isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

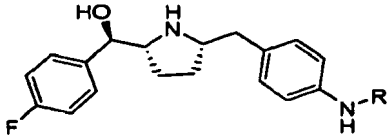
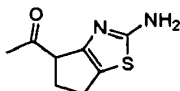
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

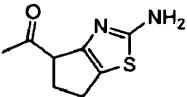
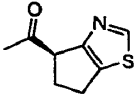
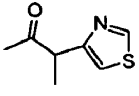
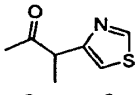
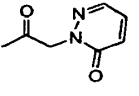
mindre enn 1 nM (+);

1-10 nM (++); og

11-100 nM (+++).

TABELL 11

				
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human (β_3 funksjonell</u>
282	 Isomer 1	466,39	467,50	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Human (β_3 funksjonell)</u>
283	 Isomer 2	466,39	467,50	+
284	 Isomer 2	451,38	452,50	+
285	 Isomer 1	439,39	440,40	+++
286	 Isomer 2	439,39	440,40	+
287	 Isomer 2	436,19	437,20	++

EKSEMPLENE 288-293

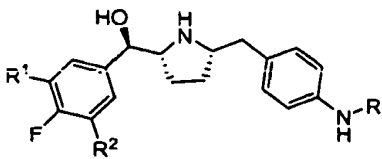
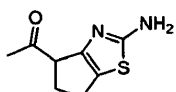
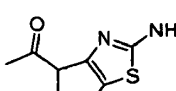
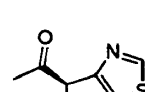
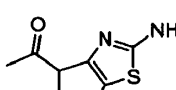
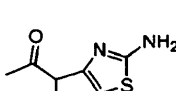
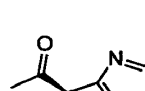
Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av metodene som beskrevet nedenfor.

Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

mindre enn 1 nM (+); og
11-100 nM (+++).

TABELL 12

						
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
288	 Isomer 1	484,41	485,40	F	H	+++
289	 Isomer 2	484,41	485,40	F	H	+
290		469,39	470,40	F	H	+
291	 Isomer 1	484,41	485,40	H	F	+++
292	 Isomer 2	484,41	485,40	H	F	+
293		469,39	470,40	H	F	+

EKSEMPLENE 294-305

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangs-

materialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av metodene som beskrevet nedenfor.

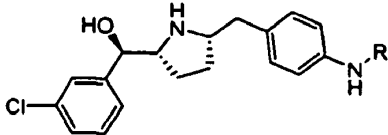
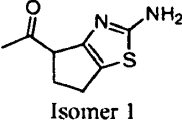
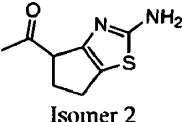
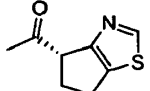
Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

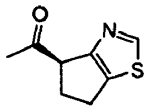
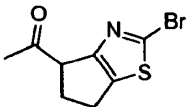
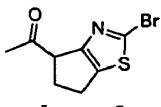
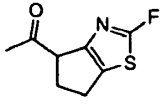
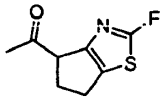
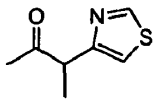
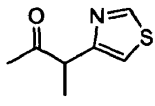
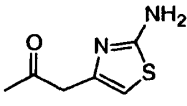
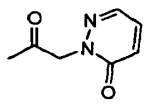
Metode C: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en Pirkle (R,R)-WHELK-O kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

mindre enn 1 nM (+);
1-10 nM (++); og
11-100 nM (+++).

TABELL 13

					
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES)</u>	<u>Kolonne</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
294	 Isomer 1	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	A	+++
295	 Isomer 2	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	A	+
296		467,14	467,10 (M) ⁺ 469,10 (M+2) ⁺	Fremstilt fra kiralt utgangs-materiale	+++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES)</u>	<u>Kolonne</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
297		467,14	467,10 (M) ⁺ 469,10 (M+2) ⁺	Fremstilt fra kiralt utgangs- materiale	+
298	 Isomer 1	545,05	545,00 (M) ⁺ 547,00 (M+2) ⁺ 549,00 (M+4) ⁺	C	+
299	 Isomer 2	545,05	545,00 (M) ⁺ 547,00 (M+2) ⁺ 549,00 (M+4) ⁺	C	+++
300	 Isomer 1	485,13	485,10 (M) ⁺ 487,10 (M+2) ⁺	C	++
301	 Isomer 2	485,13	485,10 (M) ⁺ 487,10 (M+2) ⁺	C	+++
302	 Isomer 1	455,13	455,10 (M) ⁺ 457,10 (M+2) ⁺	A	++
303	 Isomer 2	455,13	455,10 (M) ⁺ 457,10 (M+2) ⁺	A	+++
304		456,13	456,10 (M) ⁺ 456,10 (M+2) ⁺	n/a	++
305		452,19	452,20 (M) ⁺ 454,20 (M+2) ⁺	n/a	+++

EKSEMPLENE 306-311

Ved anvendelse av fremgangsmåter lik de beskrevet ovenfor og generell kunnskap på området ble de følgende eksemplene fremstilt fra passende utgangsmaterialer. Diastereomerer ble separert ved kiral HPLC ved anvendelse av metodene som beskrevet nedenfor.

Metode A: Diastereoisomerer separert ved HPLC ved bruk av en ChiralPAK AD kolonne, ved eluering med løsningsmiddelblandinger av IPA, acetonitril eller etanol i enten heptan eller heksaner, hvor den første isomeren som elueres blir betegnet isomer 1 og den andre som elueres blir betegnet isomer 2.

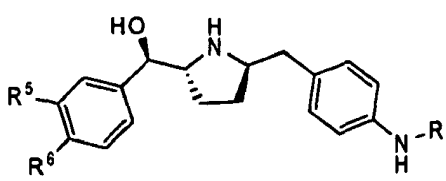
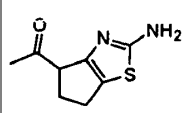
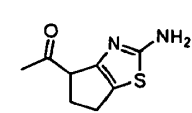
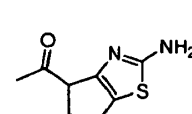
Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av hver forbindelse bestemt og er vist i følgende tabell som følgende områder:

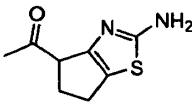
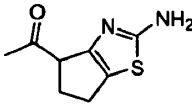
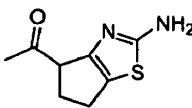
mindre enn 1 nM (+);

1-10 nM (++); og

11-100 nM (+++).

TABELL 14

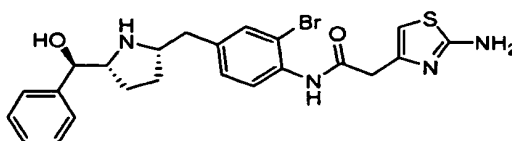
						
<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
306	 Isomer 1	466,57	467,50	F	H	+
307	 Isomer 2	466,57	467,50	F	H	+++
308	 Isomer 1	466,57	467,50	H	F	++

<u>EKSEMPEL NUMMER</u>	<u>R</u>	<u>MW</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>Human β_3 funksjonell</u>
309	 Isomer 2	466,57	467,50	H		+++
310	 Isomer 1	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	Cl	H	+
311	 Isomer 2	482,15	482,20 (M) ⁺ 484,20 (M+2) ⁺	Cl	H	++

EKSEMPEL 312

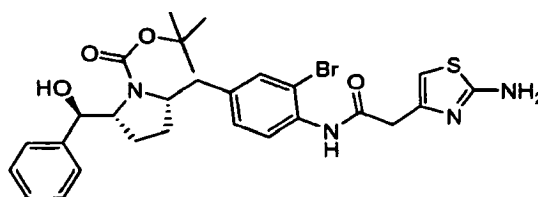
2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(2-brom-4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl)fenyl]acetamid

5



Trinn A: Tert-butyl (2S, 5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl}amino}-3-brombenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

10

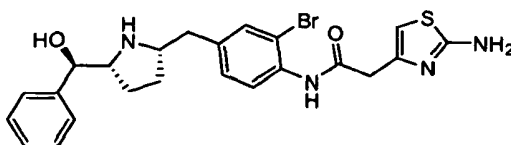


Til en oppløsning av 115 mg (0,25 mmol) *tert*-butyl (2S, 5R)-2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80a) og (2-amino-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre (77 mg, 0,30 mmol) i 3,0 ml vannfri DMF ble det tilsatt HOBt (44 mg, 0,32 mmol) fulgt av EDC (66 mg) og DIEA (0,22 ml, 1,25 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 16 t. Blandingens ble vasket med vann og ekstrahert med diklormetan (2 x 2 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og

konsentrert under vakuum. Residuet ble renset ved Gilson reversfase HPLC ved eluering med en gradient av 10-90% acetonitril i vann med 0,05% TFA-buffer hvilket ga produktet (105 mg, 81%). m/z (ES) 601 (M)⁺ og 603 ($M+2$)⁺, også 623 (MNa)⁺ og 625 ($MNa+2$)⁺.

5

Trinn B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[2-brom-4-({(2S, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl]fenyl]acetamid



10

Til en oppløsning av 105 mg (0,175 mmol) *tert*-butyl (2S, 5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl]amino}-3-brombenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A) i 2,0 ml DCM ble det tilsatt 1,0 ml TFA og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Azeotrop behandling med toluen (2x) for overskytende syre. Residuet ble deretter tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og renset på Gilson HPLC ved eluering med en 10-90% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (77 mg, 88%). m/z (ES) 501(M)⁺ og 503 ($M+2$)⁺, også 523 (MNa)⁺ og 525 ($MNa+2$)⁺.

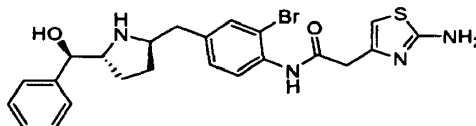
20

Ved anvendelse av de biologiske analysene beskrevet ovenfor ble human β 3 funksjonell aktivitet av Eksempel 312 bestemt til å være mellom 11 og 100 nM.

EKSEMPEL 313

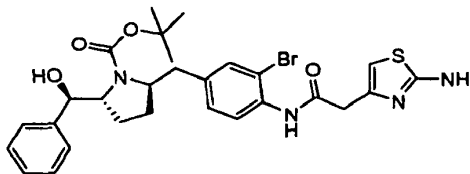
2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[2-brom-4-({(2R, 5R)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl}metyl]fenyl]acetamid

25



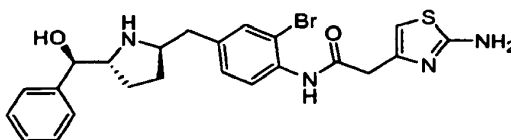
Trinn A: *Tert*-butyl (2R, 5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl]amino}-3-brombenzyl)-5-[(R)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat

30



Til en oppløsning av 81 mg (0,18 mmol) *tert*-butyl (2*R*, 5*R*) 2-(4-amino-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (i-80b) og (2-amino-1,3-tiazol-4-yl)eddiksyre (45 mg, 0,18 mmol) i 2,0 ml vannfri DMF ble det tilsatt HOBt (31 mg, 0,23 mmol) fulgt av EDC (45 mg) og DIEA (0,16 ml, 0,88 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 16 t. Blandingen ble vasket med vann og ekstrahert med diklormetan (2 x 2 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensert ved Gilson reversfase HPLC ved eluering med en gradient av 10-90% acetonitril i vann med 0,05% TFA-buffer hvilket ga produktet (75 mg, 81%). m/z (ES) 601(M)⁺ og 603 ($M+2$)⁺, også 623 (MNa)⁺ og 625 ($MNa+2$)⁺.

Trinn B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-*N*-[2-brom-4-((2*R*, 5*R*)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-2-yl)metyl]fenyl]acetamid



Til en oppløsning av 75 mg (0,124 mmol) *tert*-butyl (2*R*, 5*R*)-2-(4-[(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)acetyl]amino)-3-brombenzyl)-5-[(*R*)-hydroksy(fenyl)metyl]pyrrolidin-1-karboksylat (fra Trinn A, eksempel 313) i 2,0 ml DCM ble det tilsatt 1,0 ml TFA og reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. Azeotrop behandling med toluen (2x) for overskytende syre. Residuet ble deretter tatt opp i acetonitril/vann/MeOH (9:1:1) og rensert ved Gilson HPLC ved eluering med en 10-90% gradient av acetonitril/vann med 0,05% TFA-buffer. Fraksjonene inneholdende produktet ble kombinert, frosset og lyofilisert hvilket ga et hvitt skum (56 mg, 90%). m/z (ES) 501(M)⁺ og 503 ($M+2$)⁺, også 523 (MNa)⁺ og 525 ($MNa+2$)⁺.

Ved anvendelse av de biologiske analysene (β_3 AR-cAMP) som beskrevet ovenfor ble human β_3 funksjonell aktivitet av Eksempel 313 bestemt å være mellom 101 til 1000 nM.

Selv om oppfinnelsen har blitt beskrevet og illustrert med henvisning til visse bestemte utførelsesformer derav kan for eksempel effektive doser andre enn de

bestemte dosene som vist heri ovenfor være anvendelige som en konsekvens av variasjoner i mottageligheten hos pattedyret som blir behandlet for hvilke som helst av indikasjonene for de aktive midlene anvendt i foreliggende oppfinnelse som angitt ovenfor. Likeledes kan de spesifikke farmakologiske responsene observert variere i

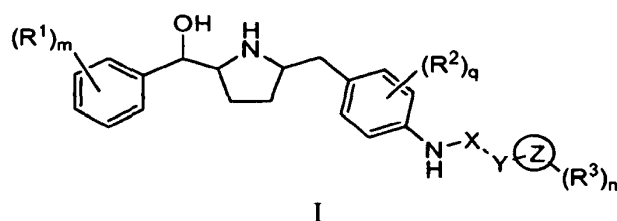
5 henhold til og avhengig av den bestemte aktive forbindelsen valgt eller hvorvidt det er til stede farmasøytiske bærere, så vel som typen av formulering anvendt, og slike forventede variasjoner eller forskjeller i resultatene er omfattet i overensstemmelse med formålene og utøvelsene av foreliggende oppfinnelse. Det er derfor ment at oppfinnelsen skal være definert av omfanget av kravene som følger og at slike krav

10 skal tolkes så bredt som mulig.

Patentkrav

1. Forbindelse ifølge Formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren

5 derav:



hvor

m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

10 n er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5,

p er 0, 1 eller 2;

q er 0, 1, 2, 3 eller 4;

t er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5;

X er -CO- eller -SO₂-;

15 Y er valgt fra gruppen bestående av:

(1) C₁-C₅ alkandiyl, C₂-C₅ alkendiyl og C₂-C₅ alkyndiyl, hvor i hver av alkandiyl, alkendiyl og alkyndiyl eventuelt er substituert med én til tre grupper uavhengig valgt fra halogen, -ORᵃ, -S(O)ₚ-C₁-C₃ alkyl;

20 (2) -(CRᵃRᵃ)ᵢ-Q-(CRᵃRᵃ)ₖ, hvor i j og k er hele tall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2,

(3) en binding, og

(4) fenylen eventuelt substituert med én til tre grupper uavhengig valgt fra R¹;

Z er valgt fra gruppen bestående av:

25 (1) fenyl,

(2) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen,

(3) en benzenring kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring,

30 (4) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og

(5) en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C₅-C₁₀ karbosyklisk ring;

R¹ er valgt fra gruppen bestående av:

- 5 (1) C₁-C₅-alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer,
- (2) C₃-C₆-sykloalkyl,
- (3) halogen,
- (4) nitro,
- (5) cyano,
- 10 (6) -C(O)R^a,
- (7) -C(O)₂R^a,
- (8) -C(O)NR^aR^b, og
- (9) -QR^b;

R₂ er valgt fra gruppen bestående av halogen og C₁-C₅-alkyl;

15 R₃ er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) C₁-C₆ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt fra halogen, -OR^a, -CO₂R^a, og -CONR^aR^b,
- (2) -(CH₂)_t-fenyl eller -(CH₂)_t-O-fenyl, og hvori nevnte fenyl i hver er eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₅ alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og -OR^a,
- 20 (3) okso,
- (4) tiokso,
- (5) halogen,
- (6) -CN,
- 25 (7) C₃-C₆-sykloalkyl,
- (8) -(CH₂)_t-heterosyklisk ring eller -(CH₂)_t-O-heterosyklisk ring, og hvori den heterosykliske ringen i hver er en 5- eller 6-leddet ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt kondensert i orto-posisjon til en
- 30 benzenring, og eventuelt substituert med 1 til 3 grupper uavhengig valgt fra halogen, C₁-C₅-alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer, og -OR^a,
- (9) -OR^a,
- (10) -C(O)OR^a,
- 35 (11) -C(O)R^a,
- (12) -C(O)NR^aR^b,

- (12) $-\text{NR}^a\text{R}^b$,
 (13) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,
 (14) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, og
 (15) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

5 R^a er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 halogenatomer;

R^b er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) hydrogen,
 (2) C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper valgt fra gruppen
 10 bestående av:
 (a) hydroksy,
 (b) halogen,
 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^a$
 (d) $-\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_1\text{-C}_3$ alkyl;
 15 (e) C_3 - C_8 sykloalkyl,
 (f) C_1 - C_6 -alkoksy eventuelt substituert med 1 til 5 halogener, og
 (g) fenyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper uavhengig valgt
 fra gruppen bestående av halogen, nitro, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, trifluormetyl,
 trifluormetiltoksy, C_1 - C_5 alkyl og $-\text{OR}^a$,
 20 (3) C_3 - C_8 sykloalkyl, og
 (4) fenyl eventuelt substituert med 1 til 5 grupper valgt fra gruppen
 bestående av:
 (a) halogen,
 (b) nitro,
 25 (c) $-\text{NR}^a\text{R}^a$,
 (d) $-\text{OH}$,
 (e) C_1 - C_6 alkoksy eventuelt substituert med 1 til 5 halogener,
 (f) $-\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl; og
 (g) C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med opptil 5 grupper valgt fra
 30 hydroksy, halogen, trifluormetyl, cyano, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, C_3 - C_8
 sykloalkyl, og $-\text{QR}^c$;

R^c er valgt fra gruppen bestående av

- (1) Z eventuelt substituert med opptil 5 grupper valgt fra halogen,
 trifluormetyl, cyano, C_1 - C_5 alkyl og C_1 - C_5 alkoksy, og
 35 (2) C_1 - C_6 alkyl; og

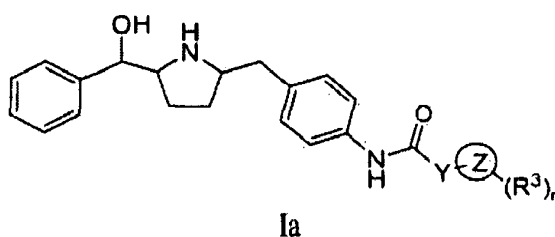
Q er valgt fra gruppen bestående av:

(1) $N(R^a)-$,

(2) $-O-$, og

(3) $-S(O)_p-$.

- 5 2. Forbindelse ifølge krav 1, med Formel Ia eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav:



10 hvori Y, Z, R^3 og n er som definert i krav 1:

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori Y er metylen, $-CH(CH_3)-$ eller en binding.

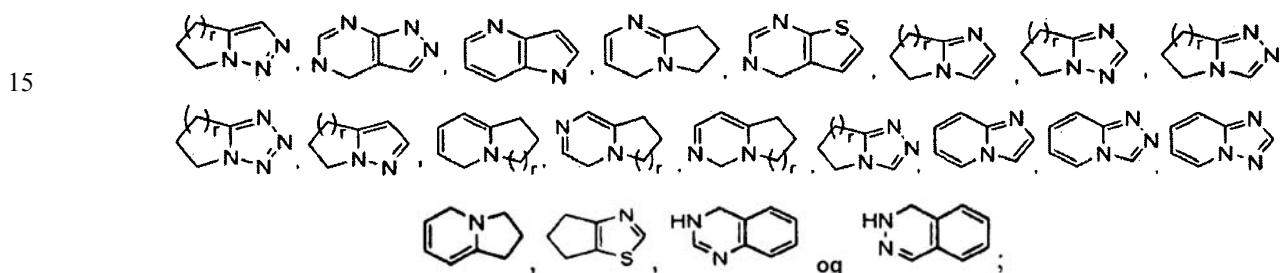
- 15 4. Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori Z er en 5-leddet heterosyklisk ring som har ett nitrogenatom og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eller en 6-leddet heterosyklisk ring med 1, 2 eller 3 nitrogenatomer, eller 1 nitrogenatom og ett oksygen- eller svovelatom, eller Z er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en C_5-C_6 karbosyklisk ring, og hvori nevnte heterosykliske ring er en 5-leddet heterosyklisk ring som har ett nitrogenatom i ringen og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, eller en 6-leddet heterosyklisk ring med 1, 2 eller 3 nitrogenatomer i ringen, eller 1 nitrogenatom i ringen og et oksygen- eller svovelatom i ringen, eller Z er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, hvori nevnet kondenserte ring har 2 til 5 heteroatomer, av hvilke minst ett er nitrogen.

- 30 5. Forbindelse ifølge krav 4 hvori Z er en 5-leddet heterosyklisk ring som har ett nitrogenatom og 0 til 3 ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S.

6. Forbindelse ifølge krav 4, hvori Z er valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, oksazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, pyrazinyl, dihydro-
pyrazinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl,
1,2,4-oksadiazolyl og 1,2,5-oksadiazolyl.

7. Forbindelse ifølge krav 4, hvori Z er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen kondensert til en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring med fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og hvori den kondenserte ringen har 2 til 4 nitrogenatomer og ingen andre heteroatomer.

8. Forbindelse ifølge krav 4, hvori Z er valgt fra gruppen bestående av:



hvori r er 1 eller 2,

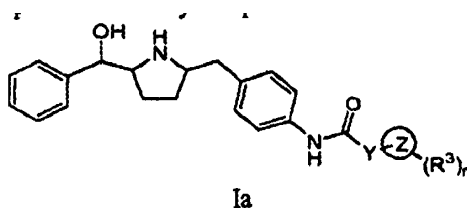
9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori R^3 er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med halogen eller $-OR^a$,
(2) okso,
(3) halogen,
(4) $-OR^a$,
(5) $-C(O)NR^aR^a$, og
(6) $-NR^aR^a$;

hvori R^a er som definert i krav 6.

10. Forbindelse ifølge krav 1 ifølge Formel Ia, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav:

178

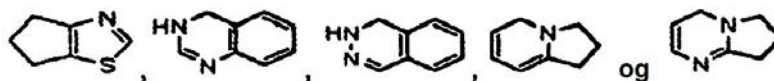


hvor

n er 0, 1 eller 2;

5 Y er valgt fra gruppen bestående av metylen, -CH(CH₃)- og en binding;

Z er valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl, pyrazolyl,



10

og

R₃ er valgt fra gruppen bestående av:

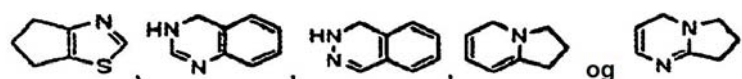
(1) metyl,

(2) okso, og

15

(3)-NH_z.

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvor Z er valgt fra gruppen bestående av:



20

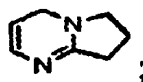
12. Forbindelse ifølge krav 18,

hvor n er 1;

Y er en binding;

Z er

25



og

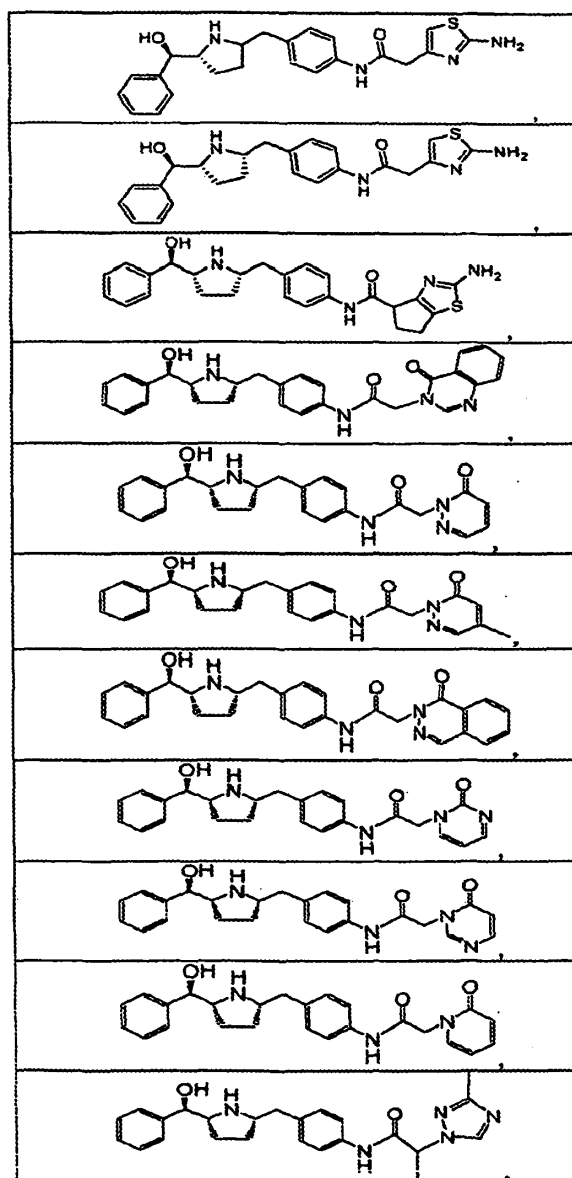
R³ er okso.

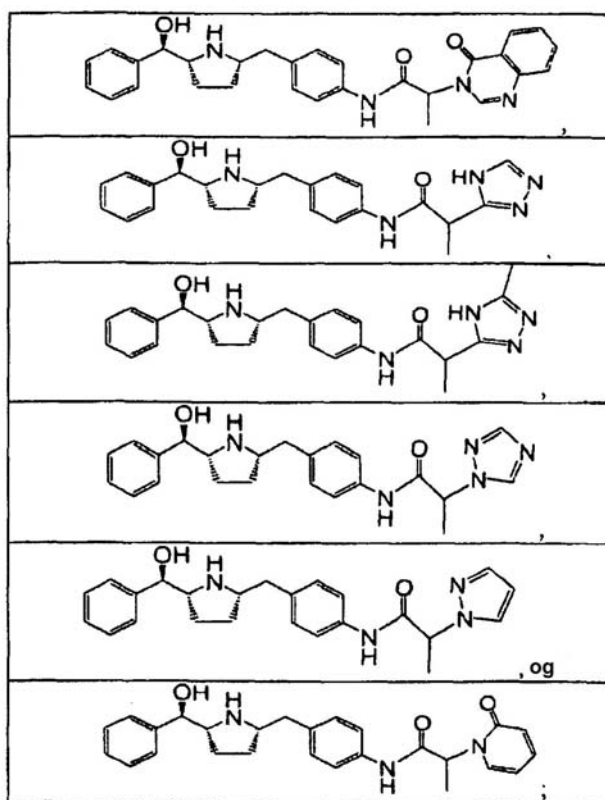
13. Forbindelse ifølge krav 10, hvori Z er valgt fra gruppen bestående av tiazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, 1,2,4-triazolyl, pyrimidinyl, dihydropyrimidinyl, pyridazinyl, dihydropyridazinyl og pyrazolyl.

5 14. Forbindelse ifølge krav 13,
hvor n er 1;
Y er $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
Z er 1,2,4-triazolyl; og
R³ er metyl.

10

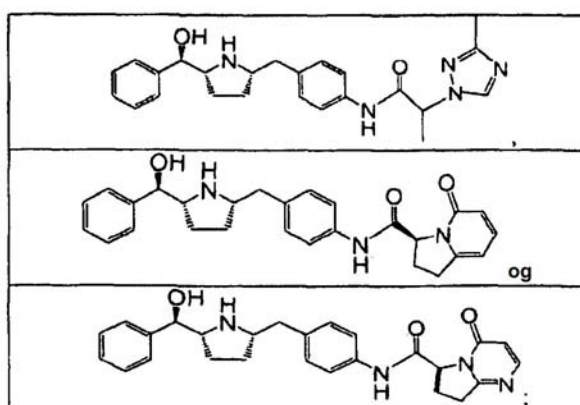
15. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:





5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav.

16. Forbindelse ifølge krav 15, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav.

17. Farmasøytisk preparat, omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.
18. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav for anvendelse ved en fremgangsmåte for behandling av menneskekroppen ved terapi.
19. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 18. hvori terapien er behandling av en sykdom eller lidelse valgt fra (1) overaktiv blære, (2) urininkontinens, (3) urge urininkontinens og (4) økt vannlatingstrang (urgency).
20. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav ved fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en sykdom eller lidelse valgt fra (1) overaktiv blære, (2) urininkontinens, (3) urge urininkontinens og (4) urgency.
21. Kombinasjon av en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk akseptabel stereoisomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av stereoisomeren derav og et andre aktivt middel.
22. Kombinasjon ifølge krav 21, hvori det andre aktive midlet er en muscarinreseptor-antagonist.

REFERANSER ANGITT I BESKRIVELSEN

Denne listen over referanser angitt av søkeren er ment som et hjelpemiddel for leseren. Den er ikke en del av det Europeiske patentdokumentet. Selv om listen er utarbeidet med stor nøyaktighet, kan feil og utelatelser ikke utelukkes og EPO frasier seg alt ansvar i dette henseende.

Patentdokumenter angitt i beskrivelsen.

- US 20070185136 A1 [0002]
- US 20020028835 A1 [0002]
- US 5382600 A [0057]
- US 3176019 A [0057]
- US 3480626 A [0057]
- US 4564621 A [0057]
- US 5096890 A [0057]
- US 6017927 A [0057]
- US 6174896 B [0057]
- US 5036098 A [0057]
- US 5932607 A [0057]
- US 6713464 B [0057]
- US 6858650 B [0057]
- DD 106643 [0057]
- US 6103747 A [0057]
- US 6630162 B [0057]
- US 6770295 B [0057]
- US 6911217 B [0057]
- US 5164190 A [0057]
- US 5601839 A [0057]
- US 5834010 A [0057]
- US 6743441 B [0057]
- WO 2002000652 A [0057]
- WO 200400414853 A [0057]
- WO 2005073191 A [0057]
- WO 2005032464 A [0057]
- WO 9727857 A [0057]
- WO 9728115 A [0057]
- WO 9728137 A [0057]
- WO 9727847 A [0057]
- WO 9728149 A [0057]
- WO 9719682 A [0057]
- WO 9720820 A [0057]
- WO 9720821 A [0057]
- WO 9720822 A [0057]
- WO 9720823 A [0057]
- WO 9736579 A [0057]
- WO 9710813 A [0057]

Ikke-patent litteratur angitt i beskrivelsen

- **Greene, T ; Wuts, P. G. M.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0061]
- **Evans et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, 392-394 [0075]
- **Ikemoto et al.** *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, 1317-1325 [0141]
- *Journal of Organic Chemistry*, 2000, vol. 65 (4), 1132-1138 [0163]
- **Wick, A. ; Bartlett, P ; Dolphin, D.** *Helvetica Chimica*, 1971, vol. 54 [0199]
- **Lawson, Edward C.** *Tet. Lett.*, 2000, vol. 41, 4533-4536 [0205]
- **Nayyar, N. K. ; Hutchison, D. R. ; Martinelli, M. J.** *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, 982 [0245]
- **Hanessian, S. ; Sailes, H. ; Munro, A. ; Therrien, E.** *J. Org. Chem.*, 2003, vol. 68, 7219 [0260]
- **Vaswani, R. G. ; Chamberlin, R.** *J. Org. Chem.*, 2008, vol. 73, 1661 [0260]
- **Zymalkowski ; Reimann et al.** *Archiv. Der. Pharmazie*, 1966, vol. 299, 362 [0269]
- **Dondoni, A. ; Dall'Occo, T. ; Giancarlo, F. ; Fogagnolo, M. ; Medici, A.** *Tetrahedron Letters*, 1984, vol. 25, 3633-3636 [0319]
- **Solladie, G. ; Gehrold, N. ; Maignan, J.** *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2309-2314 [0322]
- **Barton et al.** Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. *Mol. Pharmacol.*, 1991, vol. 3229, 650-658 [0388]