



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2368890 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl. **A61K 31/4178 (2006.01)**  
**C07D 403/14 (2006.01)** **A61K 31/4184 (2006.01)**  
**C07D 401/14 (2006.01)** **A61K 31/4196 (2006.01)**  
**C07D 417/14 (2006.01)** **A61K 31/4439 (2006.01)**  
**A61K 31/4025 (2006.01)** **A61P 31/14 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

- (21) Oversettelse publisert 2013.08.26
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.04.17
- (86) Europeisk søknadsnr 11160830.3
- (86) Europeisk innleveringsdag 2010.06.10
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.09.28
- (30) Prioritet 2009.06.11, US, 186291 P  
2009.09.16, US, 242836 P  
2009.09.18, US, 243596 P
- (84) Utpekte stater AL 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 SM TR  
Utpekte samarbeidende stater RS
- (73) Innehaver AbbVie Bahamas Limited, Sassoon House Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, Bahamas
- (72) Oppfinner Randolph, John T., 304 Broadway Avenue, Libertyville, Illinois 60048, USA  
DeGoey, David A., 8649 226th avenue, Salem, Wisconsin 53168, USA  
Kati, Warren M., 152 Knobb Hill Lane, Gurnee, Illinois 60031, USA  
Hutchins, Charles W., 31005 Prairie Ridge Road, Green Oaks, Illinois 60048, USA  
Donner, Pamela L., 1901 Mcrae Lane, Mundelein, Illinois 60060, USA  
Krueger, Allan C., 7260 Presidential Drive, Gurnee, Illinois 60031, USA  
Motter, Christopher E., 10135 South Warwick, Oak Creek, Wisconsin 53154, USA  
Nelson, Lissa T., 640 Broadview, Highland Park, Illinois 60035, USA  
Patel, Sachin V., 1259 S. Wild Meadow Road, Round Lake, Illinois 60073, USA  
Matulenko, Mark A., 1875 Countryside Lane, Libertyville, Illinois 60048, USA  
Keddy, Ryan G., 10046 West Hendee Road, Beach Park, Illinois 60087, USA  
Jinkerson, Tammie K., 11129 10th Avenue, Pleasant Prairie, Wisconsin 53158, USA  
Hutchinson, Douglas K., 160 E. Depot Street, Antioch, Illinois 60002, USA  
Flentge, Charles A., 8628 225th Avenue, Salem, Wisconsin 53168, USA  
Wagner, Charles A., 42530 Sheridan Oaks Drive, Antioch, Illinois 60002, USA  
Maring, Clarence J., 1228 W. Borders Drive, Palatine, Illinois 60067, USA  
Tufano, Michael D., 6539 N. Washtensaw, Chicago, Illinois 60645, USA  
Betebenner, David A., 220 Appley Avenue, Libertyville, Illinois 60048, USA  
Rockway, Todd W., 34136 N. Lavender Circle, Grayslake, Illinois 60030, USA  
Liu, Dachun, 504 Lakehurst road Apt. 1r, Waukegan, Illinois 60085, USA  
Pratt, John K., 8210 61st Avenue, Kenosha, Wisconsin 53142, USA  
Sarris, Kathy, 1309 Andover Drive, Mundelein, Illinois 60060, USA  
Woller, Kevin R., 1072 Joy Court, Antioch, Illinois 60002, USA  
Wagaw, Seble H., 2311 Ridgeway, Evanston, Illinois 60201, USA  
Califano, Jean C., 6167 N. Bay Ridge, Whitefish Bay, Wisconsin 53217, USA  
Li, Wenke, 7203 Buchanan Drive, Gurnee, Illinois 60031, USA  
Caspi, Daniel D., 807 Davis Unit 912, Evanston, IL 60201, USA  
Bellizzi, Mary E., 771 N. McKinley Road, Lake Forest, IL 60045, USA  
Yi, Gao, 210 E. Baltusrol Drive, Vernon Hills, Illinois 60061, USA
- (74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

---

(54) Benevnelse **Inhibitorer av Hepatitt C-virus**

(56) Anførte  
publikasjoner JP-A- 2003 282 270  
WO-A1-2010/017401  
WO-A1-2010/065674  
WO-A2-2008/021936

**Beskrivelse****OMRÅDE**

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som er virksomme ved inhibering av replikasjonen av Hepatitt C-virus ("HCV"). Foreliggende oppfinnelse vedrører også sammensetninger som omfatter disse forbindelser, og disse forbindelser for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon.

**BAKGRUNN**

HCV er et RNA-virus som tilhører Hepacivirus-genus i Flaviviridae-familien. Det innpakke HCV-virion inneholder et positivt strenget RNA-genom som koder for alle kjente virus-spesifikke proteiner i én enkelt, uavbrutt åpen leseramme. Den åpne leseramme omfatter omtrent 9500 nukleotider og koder for ett enkelt stort polyprotein med omtrent 3000 aminosyrer. Polyproteinet omfatter et kjerneprotein, innhyllingsproteinene E1 og E2, et membranbundet protein p7, og de ikke-strukturelle proteiner NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B.

HCV-smitte forbindes med progressiv leverpatologi, medregnet cirrhose og hepatocellulært karsinom. Kronisk hepatitt C kan behandles med peginterferon-alfa i kombinasjon med ribavirin. Det foreligger betraktelige begrensninger på virkningen og tolerabiliteten i det mange brukere lider av bivirkninger, og den virale eliminering fra kroppen er ofte utilstrekkelig. Det finnes derfor et behov for nye legemidler for å behandle HCV-infeksjon.

**SAMMENFATNING**

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel I, I<sub>A</sub> og I<sub>D</sub>, og farmasøytisk akseptable salter derav. Disse forbindelser og salter kan inhibere replikasjonen av HCV og er derfor nyttige for behandling av HCV-infeksjon.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også sammensetninger omfattende forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse. Sammensetningene kan også omfatte ytterligere terapeutiske midler, så som HCV-helikaseinhibitorer, HCV-polymeraseinhibitorer, HCV-proteaseinhibitorer, HCV NS5A-inhibitorer, CD81-inhibitorer, cyklophilin-inhibitorer eller inhibitorer av internt ribosominntredensete (IRES).

Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes til å inhibere HCV-replikasjon. Fremgangsmåtene omfatter å bringe celler som er infisert med HCV-virus, i berøring med en forbindelse eller et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, hvorved replikasjonen av HCV-virus i cellene inhiberes.

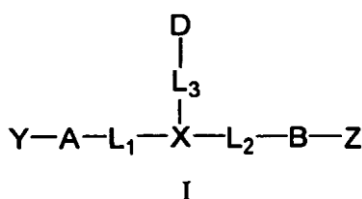
I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse, eller sammensetninger som inneholder disse, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon. En forbindelse eller et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, eller en farmasøytisk sammensetning som inneholder en slik forbindelse eller et salt, kan administreres til en pasient som har behov for det, hvorved blod- eller vev-nivået av HCV-virus i pasienten reduseres.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også anvendelse av forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av legemidler for behandling av HCV-infeksjon.

Videre tilveiebringer foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene eller saltene ifølge oppfinnelsen.

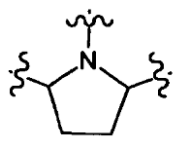
**40 DETALJERT BESKRIVELSE**

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel I, og farmasøytisk akseptable salter derav,



hvor: X er

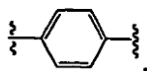
2



hvor nitrogenringatomet er direkte bundet til  $-L_3-D$ , og hvor X er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

$L_1$ ,  $L_2$  og  $L_3$  er bindinger;

5 A og B hver uavhengig er



og hver uavhengig er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

D er  $C_3$ - $C_{12}$ -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, og valgfritt er substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

10 Y er  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ,  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  eller  $-N(R_B)C(O)-C(R_3R_4)-C(R_6R_7)-T-R_D$ ;

Z er  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  eller  $-N(R_B)-C(O)C-(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ;

15  $R_1$  er  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

$R_3$  og  $R_6$  hver uavhengig er  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet karbocyklus eller heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

20  $R_8$  er  $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

$R_{10}$  og  $R_{13}$  hver uavhengig er  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet karbocyklus eller heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

25 hver G uavhengig er  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, og hver uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

Hver T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding,  $-L_5$ -,  $-L_5-M-L_5'$ - eller  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''$ -, hvor Hver M og  $M'$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-N(R_B)$ -,  $-C(O)$ -,  $-S(O)_r$ -,  $-S(O)$ -,  $-OS(O)$ -,  $-OS(O)_2$ -,  $-S(O)_2O$ -,  $-S(O)O$ -,  $-C(O)O$ -,  $-OC(O)$ -,  $-OC(O)O$ -,  $-C(O)N(R_B)$ -,  $-N(R_B)C(O)$ -,  $-N(R_B)-C(O)O$ -,  $-OC(O)N(R_B)$ -,  $-N(R_B)S(O)$ -,  $N(R_B)S(O)_2$ -,  $-S(O)N(R_B)$ -,  $-S(O)_2N(R_B)$ -,  $-C(O)N(R_B)C(O)$ -,  $-N(R_B)-C(O)N(R_B')$ -,  $-N(R_B)SO_2N(R_B')$ -,  $-N(R_B)S(O)N(R_B')$ -,  $C_3$ - $C_{12}$ -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, og hvor  $C_3$ - $C_{12}$ -karbocyklusen og den 3- til 12-leddede heterocyklus hver uavhengig og ved hver forekomst valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

hver  $R_D$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen eller  $R_A$ ;

35  $R_A$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller  $-L_5-R_E$ ;

$R_B$  og  $R_B'$  hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus i  $R_B$  eller  $R_B'$  ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl;

45  $R_C$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus i R<sub>C</sub> ved hver forekomst

5 uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl;

R<sub>E</sub> ved hver forekomst er uavhengig valgt fra -O-R<sub>S</sub>, -S-R<sub>S</sub>, -C(O)R<sub>S</sub>, -OC(O)R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -S(O)R<sub>S</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', -N(R<sub>S</sub>)-

10 C(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>"), -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>"), -N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>'R<sub>S</sub>"), -OS(O)-R<sub>S</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -S(O)OR<sub>S</sub>, -OC(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>', -OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>', -S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') eller -C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>'; eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver

15 uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl;

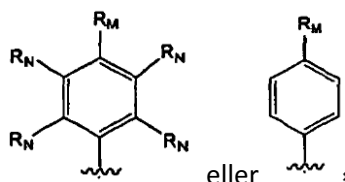
R<sub>L</sub> ved hver forekomst er uavhengig valgt fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano, -O-R<sub>S</sub>, -S-R<sub>S</sub>, -C(O)R<sub>S</sub>, -OC(O)R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -S(O)R<sub>S</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') eller -N(R<sub>S</sub>)-C(O)R<sub>S</sub>'; eller C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl;

25 L<sub>S</sub>, L<sub>S</sub>' og L<sub>S</sub>" hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding; eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenylen eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynylen, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>L</sub>; og

R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' og R<sub>S</sub>" hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus i R<sub>S</sub>, R<sub>S</sub>' eller R<sub>S</sub>" ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl, hvor hver av nevnte heterocykluser uavhengig er et mettet ringsystem, et delvis umettet ringsystem eller et fullstendig umettet ringsystem, hvor minst ett ringatom i ringsystemet er et heteroatom.

D er fortrinnsvis valgt fra C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. Mer foretrukket er D C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus (f.eks. fenyl), 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. pyridinyl, pyrimidinyl, tiazolyl), eller 6- til 12-leddet bicyklus (f.eks. indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl, benzo[d][1,3]dioksol-5-yl) og er substituert med ett eller flere R<sub>M</sub>, hvor R<sub>M</sub> er halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>. Også foretrukket er D fenyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. Mer foretrukket er D fenyl, og er substituert med ett eller flere R<sub>M</sub>, hvor R<sub>M</sub> har den ovennevnte betydning.

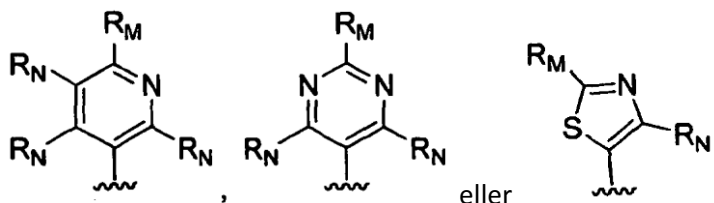
45 Høyt foretrukket er D



hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F.

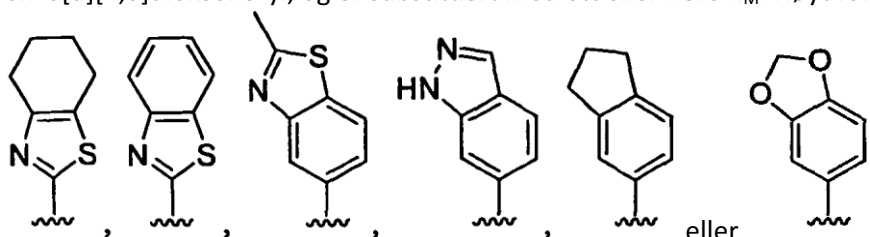
D er også foretrukket pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ .

- 5 Mer foretrukket er D pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D



hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F. D er også foretrukket indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl eller indazolyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl eller benzo[d][1,3]dioksol-5-yl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D

10



og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_M$ .

- 15 Fortrinnsvis er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med
- 20 én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloakl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Mer foretrukket er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto,
- 25 amino eller karboksy. Høyt foretrukket er  $R_M$   $C_1$ - $C_6$ -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy.

Også foretrukket er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, eller cyano; eller  $R_M$  er  $-L_5-R_E$ , hvor  $L_5$  er en binding eller  $C_1$ - $C_6$ -alkylen, og  $R_E$  er  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-SO_2 R_S$  eller  $-SR_S$ , hvor  $R_S$  og  $R_S'$  for eksempel kan være hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra (1)

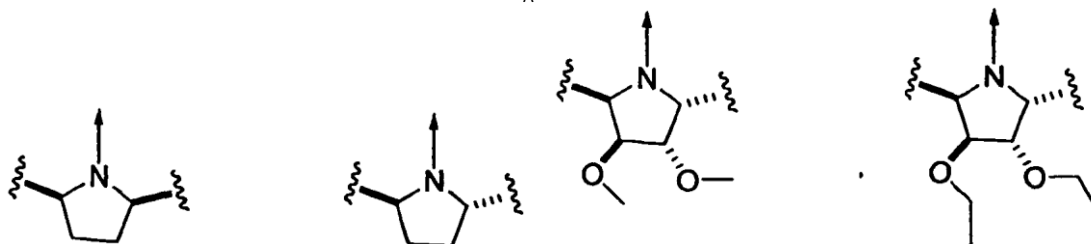
30

hydrogen eller (2)  $C_1$ - $C_6$ -alkyl valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere halogen, hydroksy eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller  $R_M$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller

35 cyano; eller  $R_M$  er  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver

- uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl. Mer foretrukket er R<sub>M</sub> halogen (f.eks. fluor, klor, brom, jod), hydroksy, merkapt, amino, karboksy eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl (f.eks. metyl, isopropyl, tert-butyl), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, cyano eller karboksy. For eksempel er R<sub>M</sub> CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>r</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH eller -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Også foretrukket er R<sub>M</sub> -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub> hvor L<sub>S</sub> er en binding og R<sub>E</sub> er -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>), -O-R<sub>S</sub>, -N(R<sub>S</sub>)-C(O)OR<sub>S</sub>' -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub> eller -SR<sub>S</sub>. For eksempel hvor L<sub>S</sub> er en binding, er R<sub>E</sub> -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)<sub>2</sub> (f.eks. -NMe<sub>2</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl (f.eks. -O-Me, -O-Et, -O-isopropyl, -O-tert-butyl, -O-n-heksyl); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl (f.eks. -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylenpiperidin (f.eks. -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-1-piperidyl); N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl (f.eks. -N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl (f.eks. -N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl (f.eks. -SO<sub>2</sub>Me); -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl (f.eks. -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); eller -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl (f.eks. SCF<sub>3</sub>). Også foretrukket er R<sub>M</sub> -L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub> hvor L<sub>S</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen (f.eks. -CH<sub>3</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) og R<sub>E</sub> er -O-R<sub>S</sub>, -C(O)OR<sub>S</sub> eller -N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>'. For eksempel er R<sub>M</sub> -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen-O-R<sub>S</sub> (f.eks. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe); -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen-C(O)OR<sub>S</sub> (f.eks. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)OMe); eller -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>' (f.eks. -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(O)OCH<sub>3</sub>). Også mer foretrukket er R<sub>M</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocykus eller 3- til 6-leddet heterocykus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl. For eksempel er R<sub>M</sub> cykloalkyl (f.eks. cyklopropyl, 2,2-diklor-1-metylcykloprop-1-yl, cykloheksyl), fenyl, heterocyklyl (f.eks. morfolin-4-yl, 1,1-diksidotiomorfolin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-metylpiperidin-1-yl, 3,5-dimetylpiperidin-1-yl, 4,4-difluorpiperidin-1-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyridinyl, pyridin-3-yl). Høyt foretrukket er R<sub>M</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino eller karboksy (f.eks. tert-butyl, CF<sub>3</sub>).

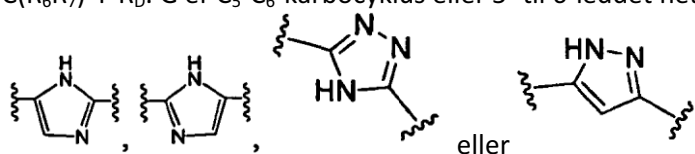
Ikke-begrensede eksempler på foretrukne X omfatter de følgende pyrrolidinringer, som hver valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>:



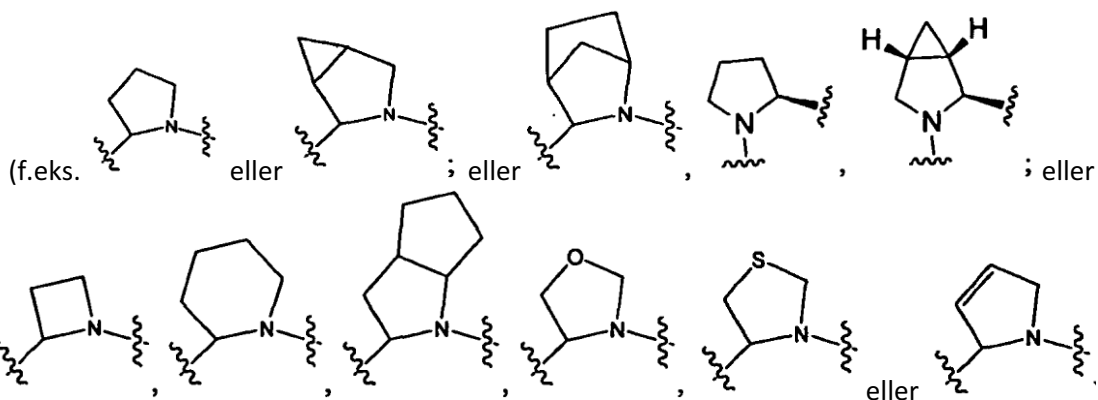
- 30 hvor "→" viser den kovalente binding til -L<sub>3</sub>-D.

Som vist, kan den relative stereokjemi i 2- og 5-posisjon av pyrrolidinringen ovenfor være enten cis eller trans. Stereokjemien av valgfrie substituenten R<sub>A</sub> i 3- eller 4-posisjon av pyrrolidinet kan variere i forhold til eventuelle substituenten i en hver annen posisjon på pyrrolidinringen. Avhengig av de bestemte substituenten som er festet på pyrrolidinet, kan stereokjemien ved ethvert karbon være enten (R) eller (S).

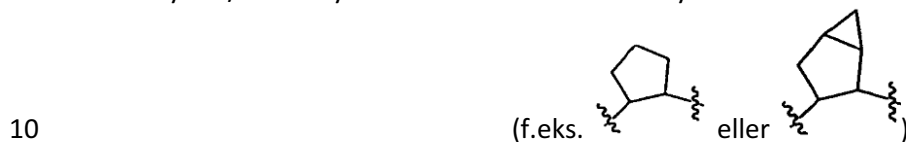
Y er fortrinnsvis valgt fra -G-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -G-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>, -N(R<sub>B</sub>)C(O)C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub> eller -N(R<sub>B</sub>)C(O)C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>. G er C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-karbocykus eller 5- til 6-leddet heterocykus, så som



og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$  (f.eks. ett eller flere klor eller brom). Fortrinnsvis er  $R_1$ ,  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyclus eller 6- til 12-leddet bicyclus

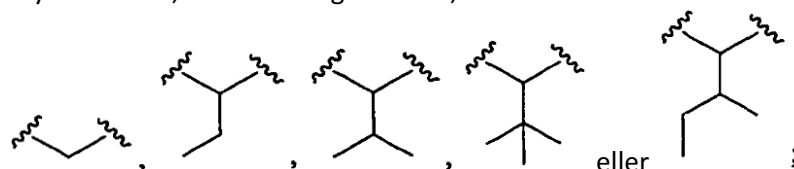


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydroksy, halogen (f.eks. fluor),  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl) eller  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl)); og  $R_3$  og  $R_6$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyclus/heterocyclus eller 6- til 12-leddet bicyclus

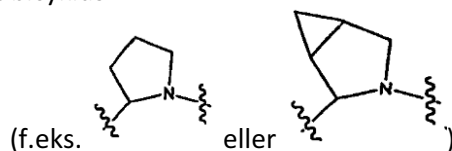


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydroksy, halogen (f.eks. fluor),  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl), eller  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl)).

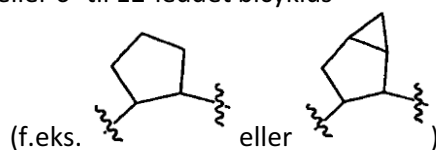
15 Y kan også være valgt fra  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_3R_4)-C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$  eller  $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$ , hvor M fortrinnsvis er  $N(R_B)C(O)-$ ,  $M'$  fortrinnsvis er binding,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $N(R_B)C(O)-$ ,  $N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $N(R_B)S(O)-$  eller  $N(R_B)S(O)_2-$ , og  $L_Y'$  fortrinnsvis er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_L$ .  $L_Y'$  for eksempel er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,



20 og det valgfrie  $R_L$  er en substituent så som, men ikke begrenset til, fenyl, -SMe eller metoksy. Enhver stereokjemi ved et karbonatom i gruppen  $L_Y'$  kan være enten (R) eller (S). Mer foretrukket er  $R_1$  er  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyclus eller 6- til 12-leddet bicyclus



25 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (f.eks. ett eller flere hydroksy); og  $R_3$  og  $R_6$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyclus/heterocyclus eller 6- til 12-leddet bicyclus

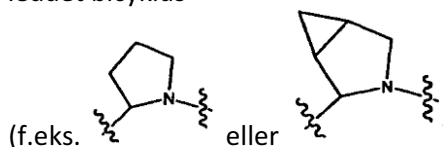


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .



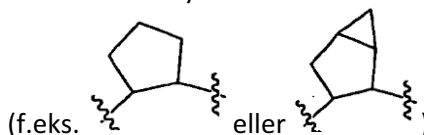
Også foretrukket er Y valgt fra  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(F-B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(I)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6, R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$  eller  $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)-C(R_6R_7)-R_D$ , hvor  $L_Y'$  fortrinnsvis er  $C_1-C_6$ -alkylen som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_L$ .  $R_1$  kan være  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, kan danne en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

10



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_3$  og  $R_6$  kan hver uavhengig være  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, kan danne en 5- til 6-leddet karbocyklus/heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

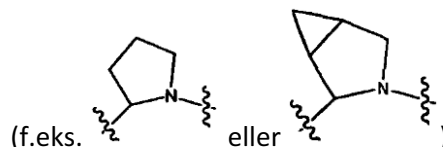
15



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

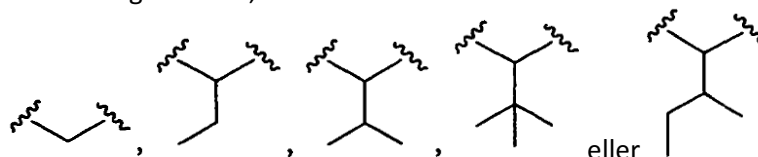
Høyt foretrukket er  $Y-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_5-R_E$  eller  $Y$  er  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_5-R_E$ , hvor  $L_Y$  er  $C_1-C_6$ -alkylen valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$  og hver  $R_B''$  er uavhengig  $R_B$ .  $R_B''$  og  $R_1$  er fortrinnsvis hver hydrogen eller  $C_1-C_6$ -alkyl, og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

20



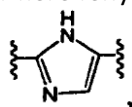
som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydrokso, halogen (f.eks. fluor),  $C_1-C_6$ -alkyl (f.eks. metyl), eller  $C_2-C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl). Fortrinnsvis er  $L_Y$   $C_1-C_6$ -alkylen substituert med ett eller flere  $R_L$  så som en  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl. Høyt foretrukket er  $L_Y$   $C_1-C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,

25



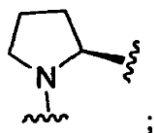
30

(stereokjemien ved et karbonatom i gruppen  $L_Y$  kan være enten (R) eller (S)),  $L_Y$  er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$  (f.eks. ett eller flere fenyl eller metoksy),  $G$  er fortrinnsvis



$R_B''$  er hydrogen;  $-C(R_1R_2)N(R_5)-$  er

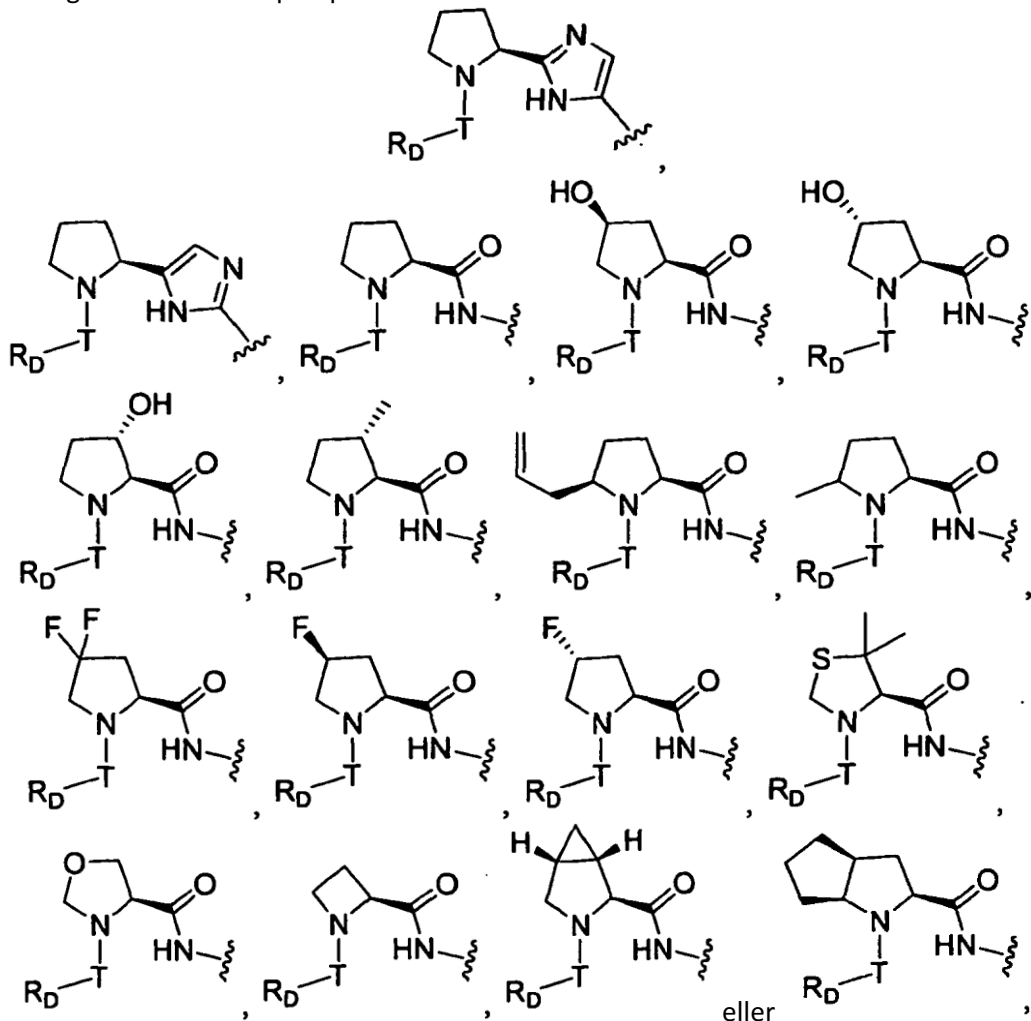
8



$L_5$  er en binding; og  $R_E$  er metoksy.

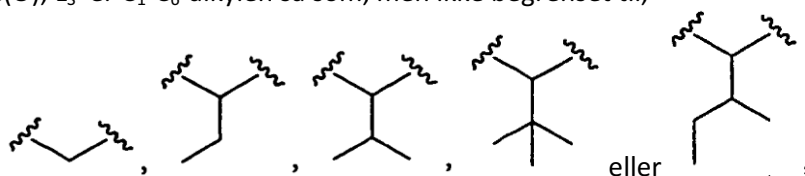
Ikke-begrensede eksempler på foretrukne Y omfatter:

5



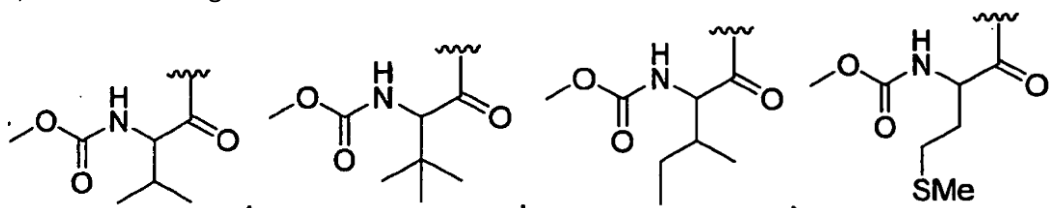
eller

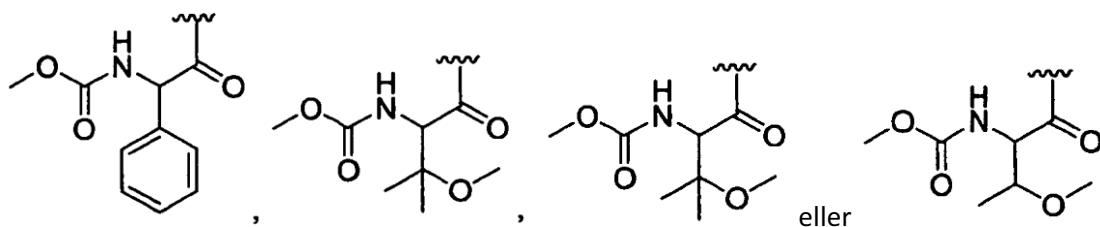
10 hvor T og  $R_D$  har de heri angitte betydninger. T kan for eksempel være  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''-$  hvor  $L_5$  er en binding; M er C(O);  $L_5'$  er  $C_1-C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,



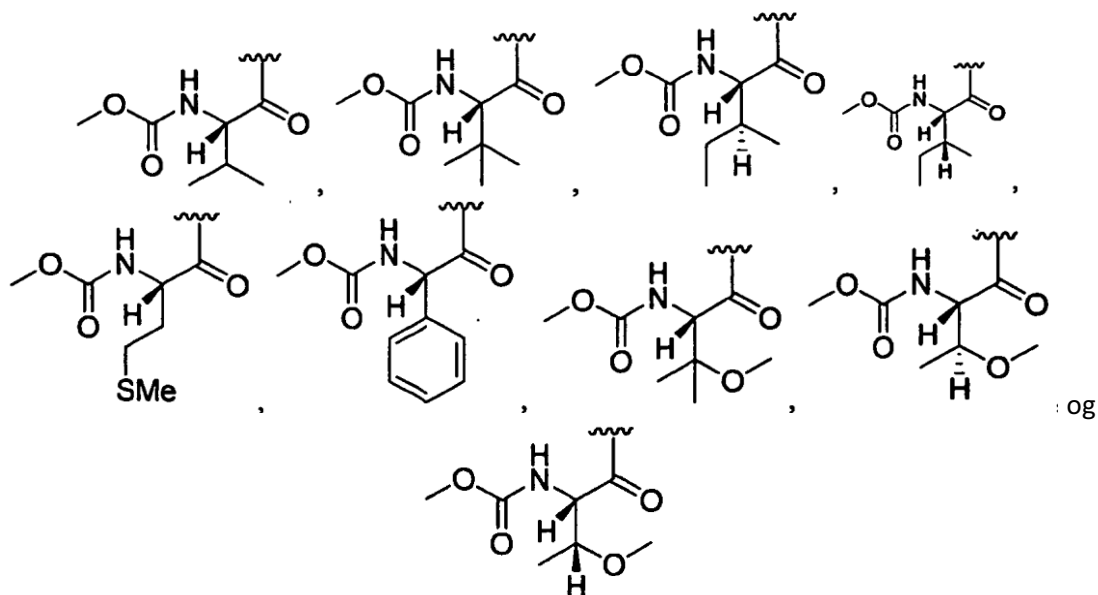
eller

15 hvor  $L_5'$  er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$ ;  $R_L$  er en substituent så som, men ikke begrenset til, fenyl eller metoksy;  $M'$  iers  $-NHC(O)-$  eller  $-NMeC(O)-$ ; og  $L_5''$  er en binding. Enhver stereokjemi ved et karbon i gruppen  $L_5'$  kan være enten (R) eller (S).  $R_D$  er for eksempel metoksy.  $T-R_D$  omfatter, men er ikke begrenset til:



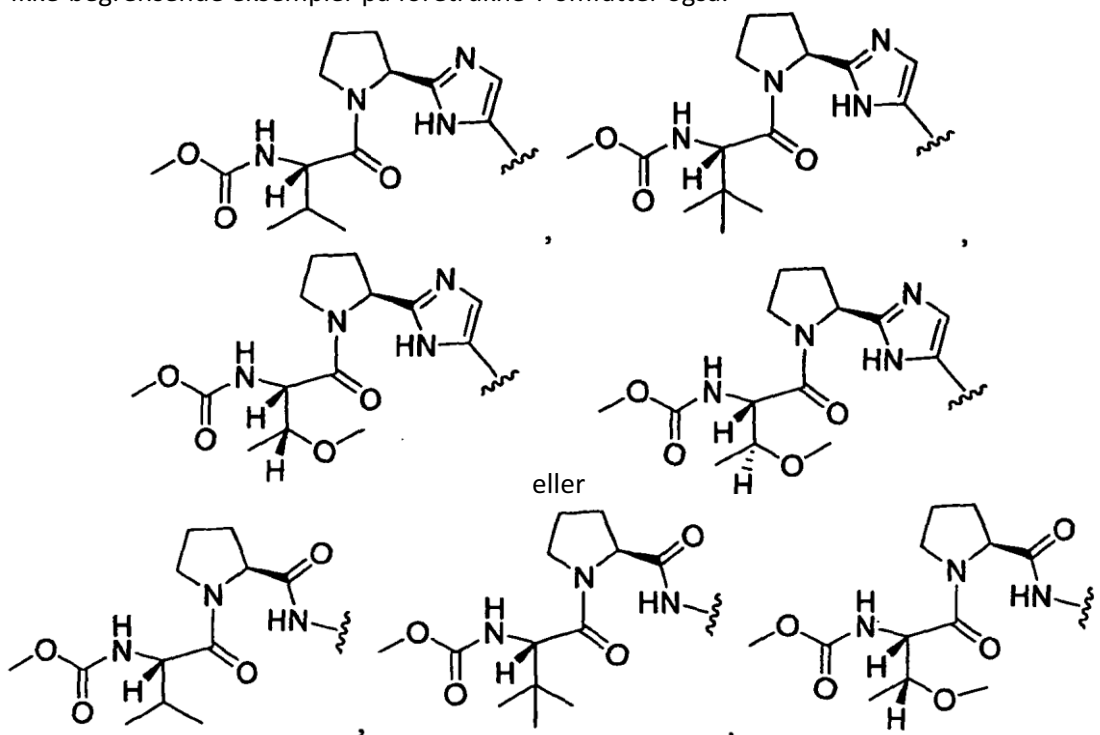


T-R<sub>D</sub> kan også omfatte visse stereokjemiske konfigurasjoner; således omfatter T-R<sub>D</sub>, men er ikke begrenset til:



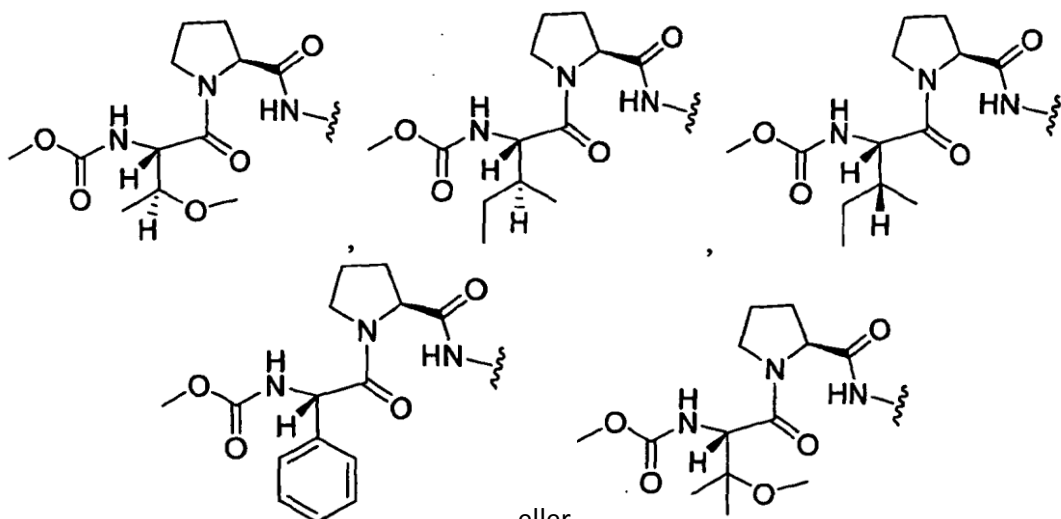
5

Ikke-begrensede eksempler på foretrukne Y omfatter også:



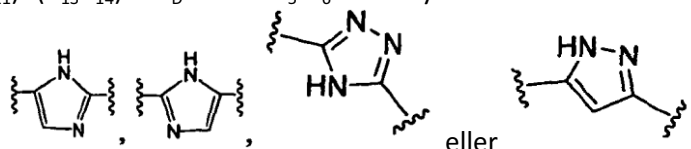
10

10



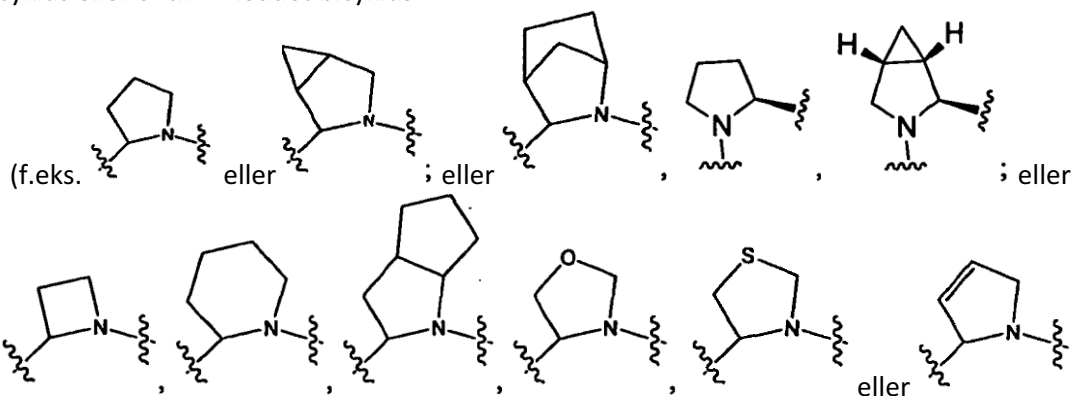
eller

Z er valgt fra  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ,  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ,  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  eller  $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ . G iers  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, så som

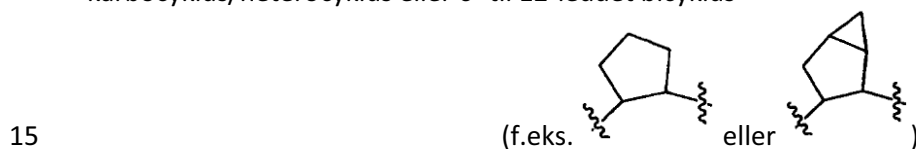


eller

5 og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$  (f.eks. ett eller flere klor eller brom). Fortrinnsvis er  $R_8$ ,  $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

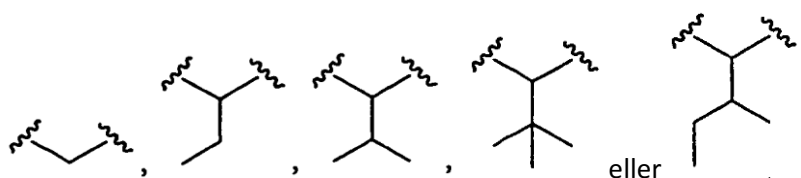


10 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydroksi, halogen (f.eks. fluor),  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl) eller  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl)); og  $R_{10}$  og  $R_{13}$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklus/heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



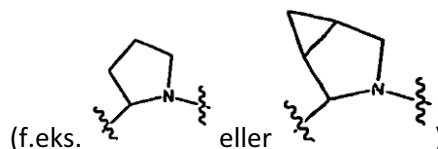
15 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydroksi, halogen (f.eks. fluor),  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl) eller  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl)).

20 Z kan også være valgt fra  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$ ,  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$  eller  $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$ , hvor M fortrinnsvis er  $-N(R_B)C(O)-$ ,  $M'$  fortrinnsvis er binding,  $-C(O)N(R_B)-$ ,  $N(R_B)C(O)-$ ,  $N(R_B)C(O)O-$ ,  $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ ,  $-N(R_B)S(O)-$  eller  $-N(R_B)S(O)_2-$ , og  $L_Y'$  fortrinnsvis er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_L$ .  $L_Y'$  er for eksempel  $C_1$ - $C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,

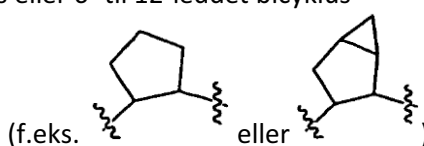


og det valgfrie  $R_L$  er en substituent så som, men ikke begrenset til, fenyl, -SMe eller metoksy.

Enhver stereokjemi ved et karbon i gruppen  $L_Y'$  kan være enten (R) eller (S). Mer foretrukket er  $R_8$   $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

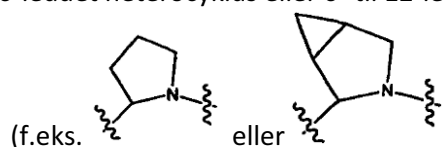


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (f.eks. ett eller flere hydrokxy); og  $R_{10}$  og  $R_{13}$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklus/heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

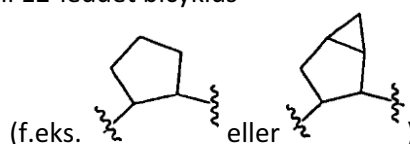


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

Også foretrukket er Z valgt fra  $N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ ,  $N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ ,  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$  eller  $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ , hvor  $L_Y'$  fortrinnsvis er  $C_1-C_6$ -alkylen som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_L$ .  $R_8$  kan være  $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, kan danne en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

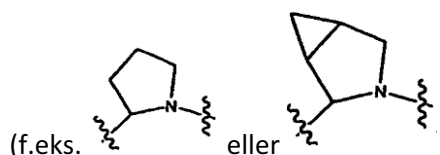


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_{10}$  og  $R_{13}$  kan hver uavhengig være  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, kan danne en 5- til 6-leddet karbocyklus/heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

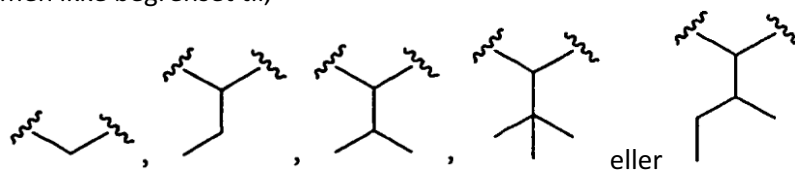


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

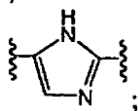
[0024] Høyt foretrukket er Z  $-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_5-R_E$  eller Z er  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_5-R_E$ , hvor  $L_Y$  er  $C_1-C_6$ -alkylen valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$ , og  $R_B''$  er hver uavhengig  $R_B$ ,  $R_B''$  og  $R_8$  er hver fortrinnsvis hydrogen eller  $C_1-C_6$ -alkyl, og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



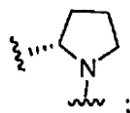
som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$  (så som, men ikke begrenset til, hydroksy, halogen (f.eks. fluor),  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl) eller  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl (f.eks. allyl)). Fortrinnsvis er  $L_Y$   $C_1$ - $C_6$ -alkylen substituert med ett eller flere  $R_L$  så som en  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Høyt foretrukket er  $L_Y$   $C_1$ - $C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,



(stereokjemi ved et karbon i gruppen  $L_Y$  kan være enten (R) eller (S));  $L_Y$  er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$  (f.eks. etter eller flere fenyl eller metoksy); G er fortrinnsvis

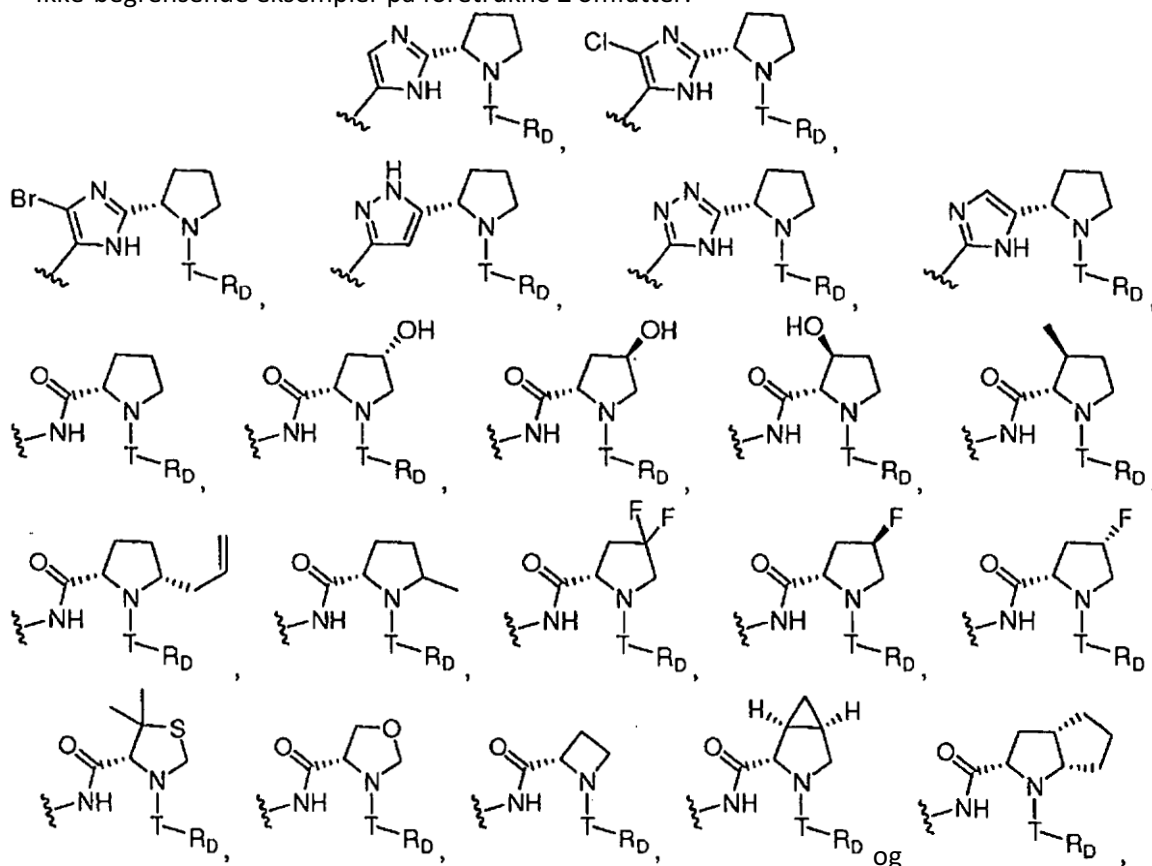


$R_N''$  er hydrogen;  $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$  er

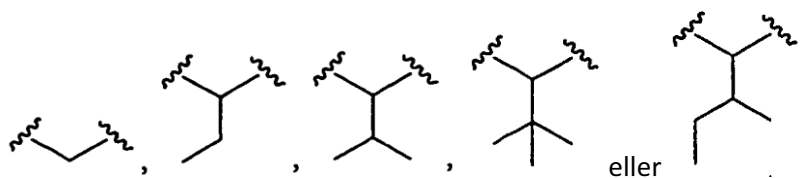


$L_5$  er en binding; og  $R_E$  er metoksy.

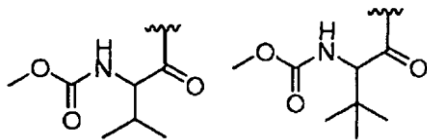
Ikke-begrensede eksempler på foretrukne Z omfatter:



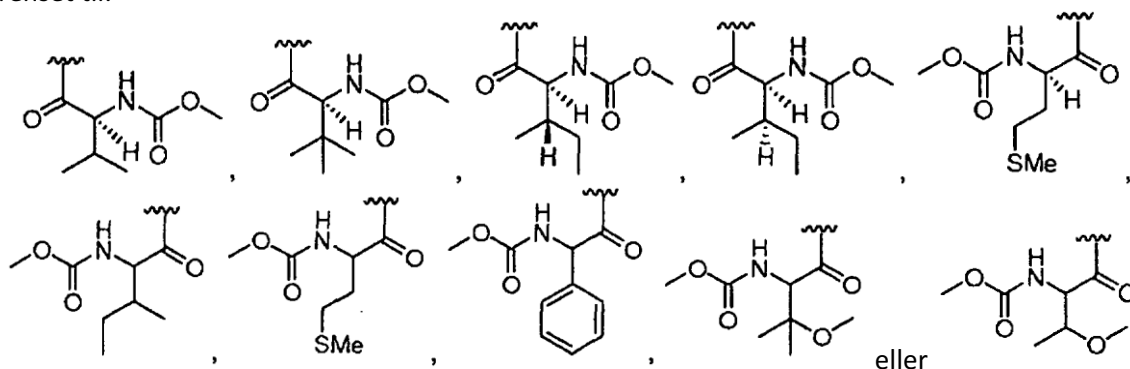
20 hvor T og  $R_D$  har de heri angitte betydninger. T kan for eksempel være  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''-$  hvor  $L_5$  er en binding; M er  $C(O)$ ;  $L_5'$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen så som, men ikke begrenset til,



5 hvor  $L_5'$  er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_L$ ; det valgfrie  $R_L$  er en substituent så som, men ikke begrenset til, fenyl eller metoksy;  $M'$  er  $-NHC(O)-$  eller  $-NMeC(O)-$ ; og  $L_5''$  er en binding. Enhver stereokjemi ved et karbon i gruppen  $L_5'$  kan være enten (R) eller (S).  $R_D$  er for eksempel metoksy.  $T-R_D$  omfatter, men er ikke begrenset til:

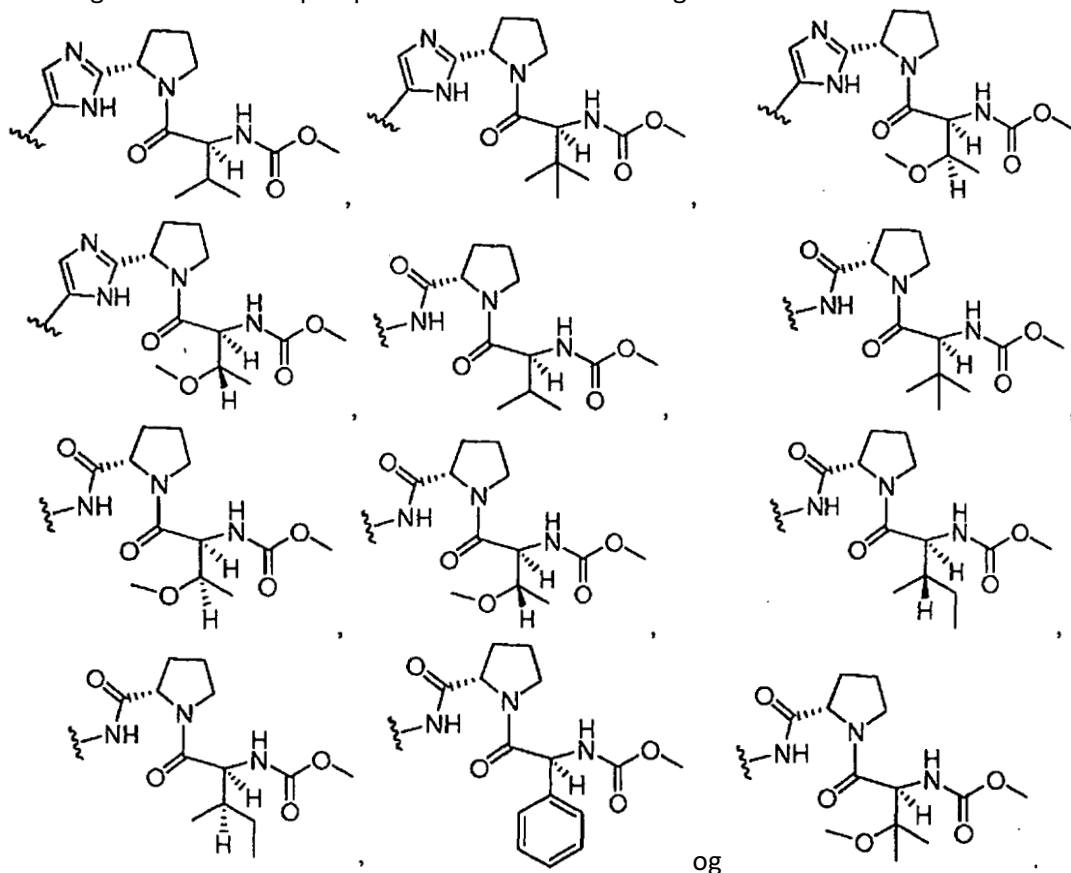


$T-R_D$  kan også omfatte visse stereokjemiske konfigurasjoner; således omfatter  $T-R_D$ , men er ikke begrenset til:



10

Ikke-begrensede eksempler på foretrukne Z omfatter også:



15

T kan uten begrensning være uavhengig valgt ved hver forekomst fra  $-C(O)-L_5'$ -,  $-C(O)O-L_5'$ -,  $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)-L_5''$ -,  $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -,  $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)-L_5''$ -,  $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -

eller  $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)-L_5''$ . Fortrinnsvis er T ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-M'-L_5''$  eller  $-N(R_B)C(O)-L_5'-M'-L_5''$ . Mer foretrukket er T ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-N(R_B)-C(O)-L_5''$  eller  $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ .

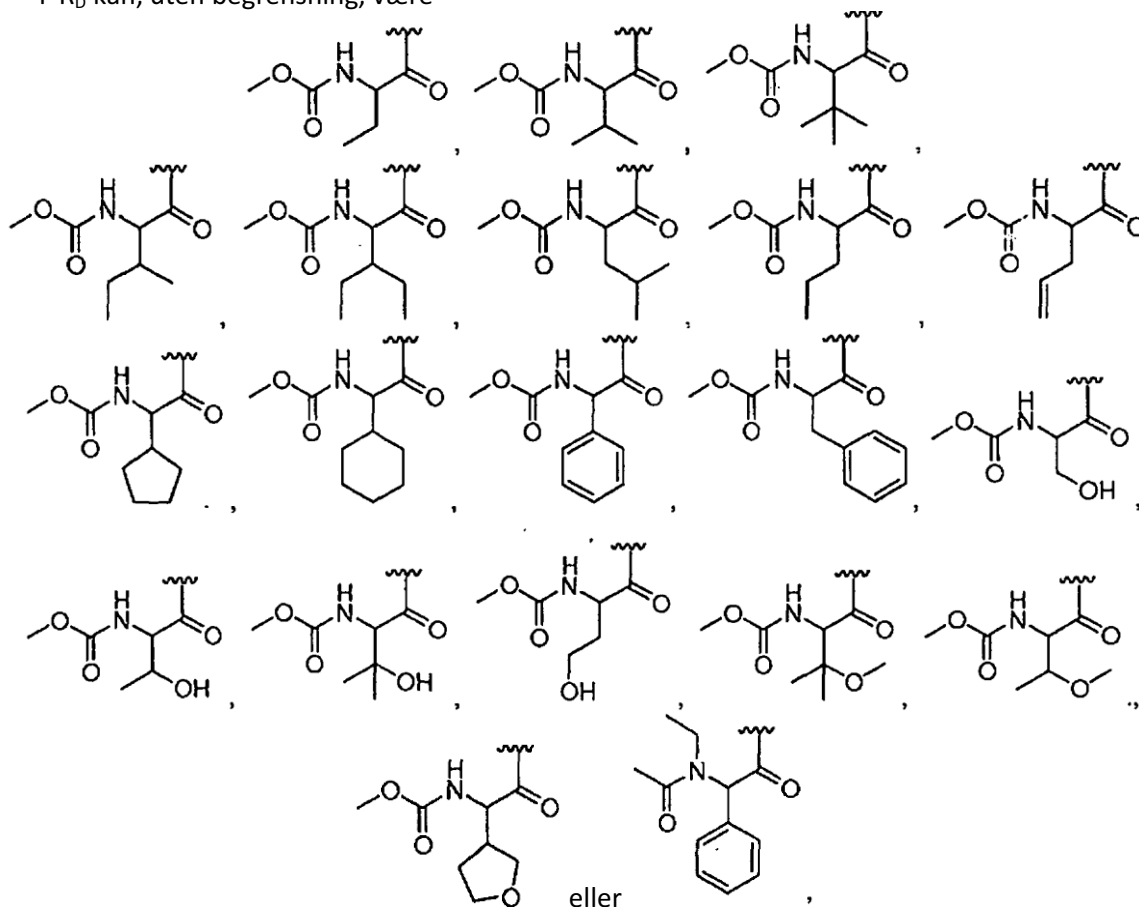
T kan også for eksempel være  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''$ -hvor  $L_5$  er en binding; M er C(O);  $L_5'$  er  $C_1-C_6$ -alkylen

5 (f.eks. ) ,

hvor  $L_5'$  er valgfritt substituert med  $R_T$ ; det valgfrie  $R_T$  er en substituent valgt fra  $-C_1-C_6$ -alkyl,  $-C_2-C_6$ -alkenyl,  $-C_1-C_6$ -alkyl-OH,  $-C_1-C_6$ -alkyl-O- $C_1-C_6$ -alkyl, 3- til 6-leddet heterocyclus (f.eks. tetrahydrofuranyl) eller  $C_3-C_6$ -karbocyklyl (f.eks. fenyl, cykloheksyl);  $M'$  er  $-NHC(O)-$ ,  $-N(Et)C(O)-$  eller  $-N(Me)C(O)-$ ; og  $L_5''$  er en binding.  $R_D$  er fortrinnsvis hydrogen,  $-C_1-C_6$ -alkyl (f.eks. metyl),  $-O-C_1-C_6$ -alkyl (f.eks. metoksy, tert-butoksy), metoksymetyl eller  $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$  (f.eks.  $-NMe_2$ ).

10

$T-R_D$  kan, uten begrensning, være



15

hvor stereokjemien ved et karbon i gruppen  $T-R_D$  kan være enten (R) eller (S).

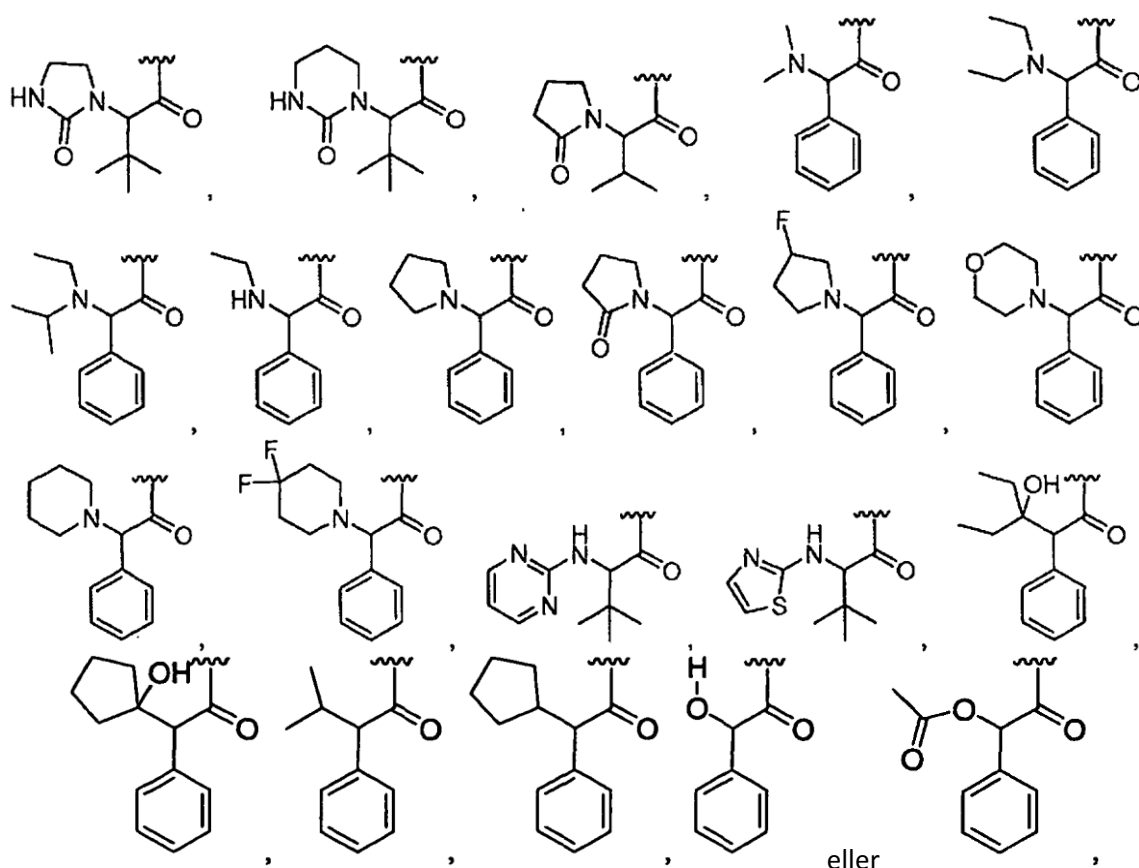
T kan også, uten begrensning, være  $-L_5-M-L_5'$ -hvor  $L_5$  er en binding; M er C(O);  $L_5'$  er  $C_1-C_6$ -alkylen

(f.eks. )

20 hvor  $L_5'$  er valgfritt substituert med  $R_T$ ; det valgfrie  $R_T$  er en substituent valgt fra  $-C_1-C_6$ -alkyl,  $-C_1-C_6$ -alkyl-OH,  $-C_1-C_6$ -alkyl-O- $C_1-C_6$ -alkyl eller  $C_3-C_6$ -karbocyklyl (f.eks. fenyl, cykloheksyl).  $R_D$  kan for eksempel være  $-OH$ ;  $-OC(O)Mc$ ;  $-NH(C_1-C_6-alkyl)$  (f.eks.  $-NHMe$ ,  $-NHEt$ );  $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$  (f.eks.  $-NMe_2$ ,  $-NEt_2$ ); 3- til 10-leddet heterocyklyl (f.eks. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, heksahydropyrimidinyl, morfolinyl, piperidinyl) valgfritt substituert med ett eller flere halogen, okso;  $C_3-C_{10}$ -karbocyklus (f.eks. cyklopentyl) valgfritt substituert med  $-OH$ ;  $-C_1-C_6$ -alkyl (f.eks. isopropyl, 3-pentyl) valgfritt substituert med  $-OH$ ; eller  $NHR_T$  hvor  $R_T$  er 3- til 6-leddet heterocyklyl (f.eks. tiazolyl, pyrimidinyl).  $T-R_D$  omfatter, men er ikke begrenset til:

25





5 hvor stereokjemien ved et karbon i gruppen T-R<sub>D</sub> kan være enten (R) eller (S).

For formel I samt formlene I<sub>A</sub> og I<sub>B</sub> som skal beskrives i det følgende, medregnet hver enkelt utførelse som beskrives der, er R<sub>A</sub> fortrinnsvis halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso; fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra

10 halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl; eller -L<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>, -L<sub>A</sub>-N(RS)C(O)ORS'. -L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'), -L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>', -L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>') eller -L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>', hvor L<sub>A</sub> er binding, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenylene eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynylene.

20 Mer foretrukket er R<sub>A</sub> halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være

25 substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl.

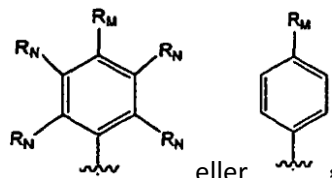
Høyt foretrukket er R<sub>A</sub> halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, som ved hver forekomst hver

uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano.

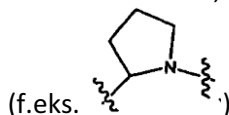
$L_5$ ,  $L_5'$  og  $L_5''$  er fortrinnsvis hver ved hver forekomst uavhengig valgt fra binding; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_2$ - $C_6$ -alkenylen eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynylen.

5 Y og Z, eller Y-A- og Z-B-, kan være like eller forskjellige. I enkelte tilfeller er Y-A- $L_1$ - identisk med Z-B- $L_2$ -. I enkelte andre tilfeller er Y-A- $L_1$ - forskjellig fra Z-B- $L_2$ -.

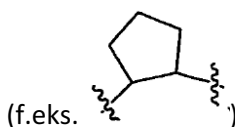
I én utførelse er D  $C_5$ - $C_6$ -karbocykus eller 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. fenyl), og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Fortrinnsvis er D



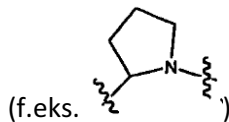
10 hvor  $R_M$  og  $R_N$  har de ovennevnte betydninger. Y er  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  eller  $-N(R_B)C(O)-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , og Z er  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ , eller  $N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  er  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring



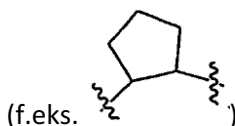
15 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;  $R_3$  og  $R_6$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .  $R_8$  er  $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring



20 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_{10}$  og  $R_{13}$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



25 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ . T er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_5''$ - eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -. Hver  $L_Y'$  er uavhengig  $L_5'$  og er fortrinnsvis hver uavhengig  $C_1$ - $C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og valgfritt substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$ . T kan også være, uten begrensning, valgt fra  $-C(O)-L_Y'-L_5''$ -,  $-C(O)-L_Y'-O-L_5''$ -,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_5''$ - eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_5''$ -. I enkelte tilfeller er minst én av Y og Z, eller både Y og Z er uavhengig

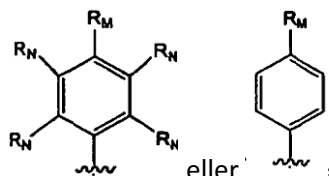
30

,

hvor ikke-begrensede eksempler på  $R_D$  omfatter (1)  $-O-C_1-C_6$ -alkyl,  $-O-C_2-C_6$ -alkenyl,  $-O-C_1-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkupto, amino,

karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller (2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl; og ikke-begrensede eksempler på L<sub>Y</sub>' omfatter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen valgfritt substituert med halogen, hydroksey, merkupto, amino, karboksy, fosfonoksy, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus, hvilken 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkenyl eller C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkynyl.

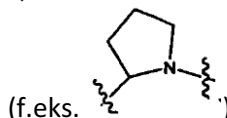
I enda en annen utførelse kan D for eksempel være C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. fenyl), og er valgfritt substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. Fortrinnsvis er D



15 hvor R<sub>M</sub> og R<sub>N</sub> har de ovennevnte betydninger. Y er -G-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub> eller -G-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>, og Z er -G-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub> eller -G-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>D</sub>. G er uavhengig C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, så som



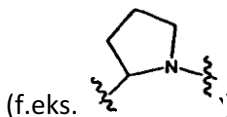
20 og kan valgfritt og uavhengig være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. R<sub>1</sub> er R<sub>C</sub>, og R<sub>2</sub> og R<sub>5</sub>, tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring



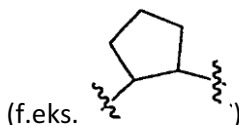
som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>; R<sub>3</sub> og R<sub>6</sub> er hver uavhengig R<sub>C</sub>, og R<sub>4</sub> og R<sub>7</sub>, tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



25 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. R<sub>8</sub> er R<sub>C</sub>, og R<sub>9</sub> og R<sub>12</sub>, tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring

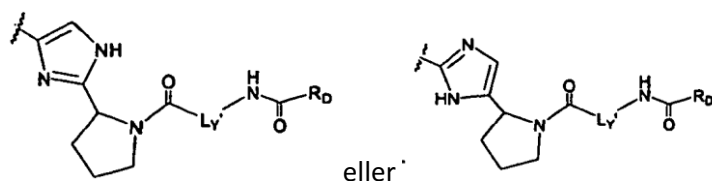


30 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>; og R<sub>10</sub> og R<sub>13</sub> er hver uavhengig R<sub>C</sub>, og R<sub>11</sub> og R<sub>14</sub>, tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



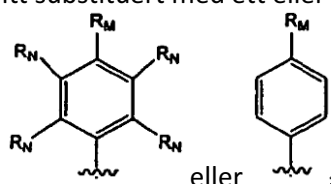
35 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>. T er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>"- eller -C(O)-L<sub>Y</sub>'-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>"-. L<sub>Y</sub>' er hver uavhengig L<sub>S</sub>' og er fortrinnsvis hver uavhengig C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen (f.eks. -CH<sub>2</sub>-) og valgfritt substituert med én eller flere

substituenter valgt fra  $R_L$ . T kan også være, uten begrensning, valgt fra  $-C(O)-L_Y'-L_S''$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_S''$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ . I noen tilfeller er minst én av Y og Z, eller både Y og Z er uavhengig,

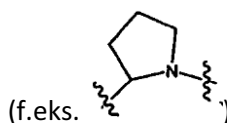


- 5 hvor ikke-begrensede eksempler på  $R_D$  omfatter (1)  $-O-C_1-C_6$ -alkyl,  $-O-C_2-C_6$ -alkenyl,  $-O-C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonokso, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller (2)  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonokso, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl; og ikke-begrensede eksempler på  $L_Y'$  omfatter  $C_1-C_6$ -alkylen valgfritt substituert med halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, fosfonokso,  $-O-C_1-C_6$ -alkyl,  $-O-C_2-C_6$ -alkenyl,  $-O-C_2-C_6$ -alkynyl, eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus, hvilken 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karbokso, nitro, okso, fosfonokso, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl.

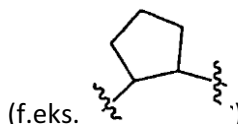
- 10 I enda en annen utførelse kan D for eksempel være  $C_5-C_6$ -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. fenyl), og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Fortrinnsvis er D



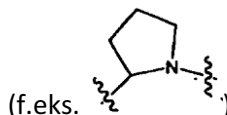
- 15 hvor  $R_M$  og  $R_N$  har de ovennevnte betydninger. Y er  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  eller  $N(R_B)C(O)-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , og Z er  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  eller  $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ ; eller Y er  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$  eller  $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ , og Z er  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$  eller  $-N(R_B)C(O)-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ .  $R_1$  er  $R_C$ , og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring



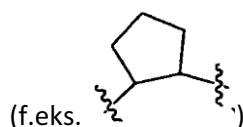
- 20 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;  $R_3$  og  $R_6$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_4$  og  $R_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5-til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



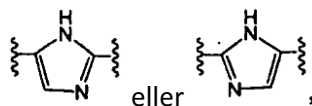
30 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .  $R_8$  er  $R_C$ , og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklisk ring



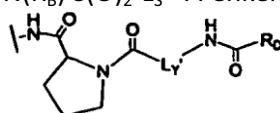
som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_{10}$  og  $R_{13}$  er hver uavhengig  $R_C$ , og  $R_{11}$  og  $R_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring



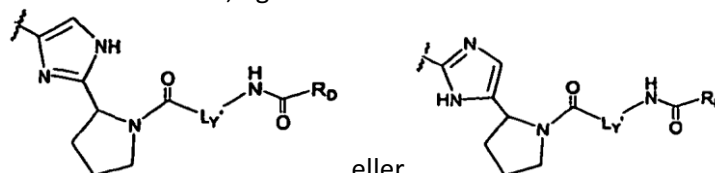
5 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ . G er uavhengig  $C_5$ - $C_6$ -karbocykus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, så som



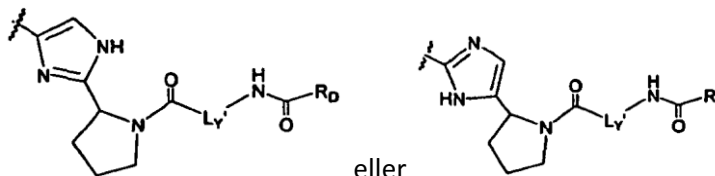
10 og kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere  $R_A$ . T er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_5''$ - eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -. Hver  $L_Y'$  er uavhengig  $L_5'$  og er fortrinnsvis hver uavhengig  $C_1$ - $C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og kan valgfritt være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$ . T kan også uten begrensning være valgt fra  $-C(O)-L_Y'-L_5''$ -,  $-C(O)-L_Y'-O-L_5''$ -,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_5''$ - eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_5''$ -. I enkelte tilfeller er Y



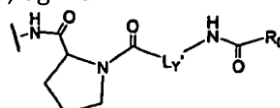
slik som det ble beskrevet ovenfor, og Z er



slik som det ble beskrevet ovenfor. I enkelte andre tilfeller er Y

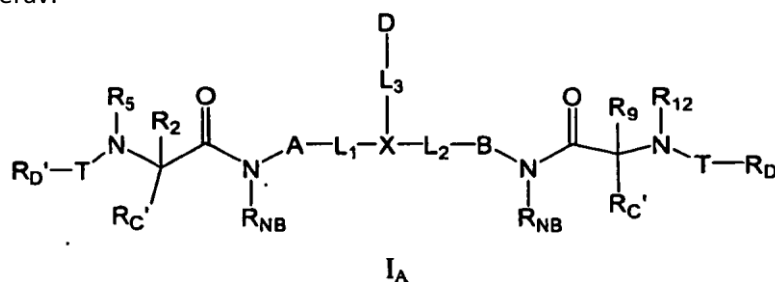


slik som det ble beskrevet ovenfor, og Z er



20 slik som det ble beskrevet ovenfor.

I et annet trekk tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel  $I_A$  og farmasøytisk akseptable salter derav.



hvor:

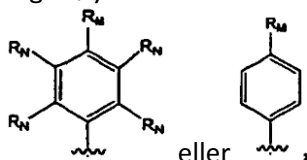
25 hver  $R_{NB}$  er uavhengig valgt fra  $R_B$ ;  
 hver  $R_{C'}$  er uavhengig valgt fra  $R_C$ ;  
 hver  $R_{D'}$  er uavhengig valgt fra  $R_D$ ;

$R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

$R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

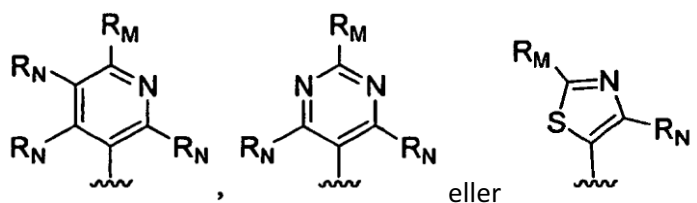
5 A, B, D, X,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , T,  $R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$ , og  $R_D$  har betydningene som ble angitt ovenfor i formel I.

D er fortrinnsvis valgt fra  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 8- til 12-leddet bicyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus og er substituert med ett eller flere  $R_M$ , hvor  $R_M$  er halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller  $-L_5$ - $R_E$ . Også foretrukket er D fenyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D fenyl og er substituert med ett eller flere  $R_M$ , hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning. Høyt foretrukket er D

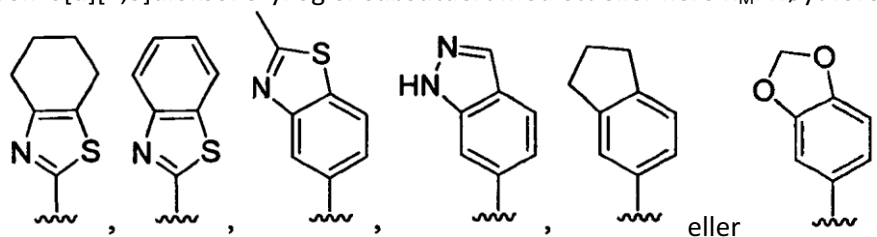


hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning, og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F.

15 D er også foretrukket pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D



20 hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning, og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F. D er også foretrukket indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo [d]tiazolyl eller indazolyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl eller benzo[d][1,3]dioksol-5-yl og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D



25 og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_M$ .

Fortrinnsvis er  $R_M$  halogen, hydrokso, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Mer foretrukket er  $R_M$  halogen, hydrokso, merkpto, amino, karboksy; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkpto,

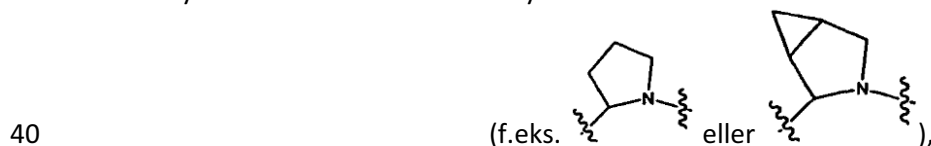
30

35

amino eller karboksy. Høyt foretrukket, er  $R_M$   $C_1$ - $C_6$ -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino eller karboksy.

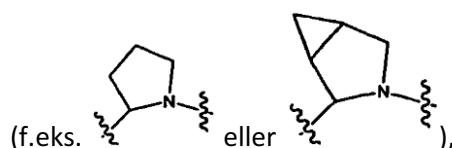
Også foretrukket er  $R_M$  halogen, hydrokso, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso eller cyano; eller  $R_M$  er  $-L_S-R_E$ , hvor  $L_S$  er en binding eller  $C_1$ - $C_6$ -alkylen, og  $R_E$  er  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  eller  $-SR_S$ , hvor  $R_S$  og  $R_S'$  for eksempel kan være hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra (1) hydrogen eller (2)  $C_1$ - $C_6$ -alkyl valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere halogen, hydrokso eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller  $R_M$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $R_M$  er  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Mer foretrukket er  $R_M$  halogen (f.eks. fluor, klor, brom, jod), hydrokso, merkupto, amino, karboksy, eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl, isopropyl, tert-butyl),  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino, cyano, eller karboksy. For eksempel er  $R_M$   $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  eller  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ . Også foretrukket er  $R_M$   $-L_S-R_E$  hvor  $L_S$  er en binding og  $R_E$  er  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  eller  $-SR_S$ . For eksempel hvor  $L_S$  er en binding, er  $R_E$   $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$  (f.eks.  $-NMe_2$ );  $-O-(C_1-C_6-alkyl)$  (f.eks.  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O-isopropyl$ ,  $-O-tert-butyl$ ,  $-O-n-heksyl$ );  $-O-C_1-C_6-haloalkyl$  (f.eks.  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ );  $-O-C_1-C_6-alkylenpiperidin$  (f.eks.  $-O-CH_2CH_2-1-piperidyl$ );  $-N(C_1-C_6-alkyl)C(O)OC_1-C_6-alkyl$  (f.eks.  $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ),  $-N(C_1-C_6-alkyl)SO_2C_1-C_6-alkyl$  (f.eks.  $-N(CH_3)SO_2CH_3$ );  $-SO_2C_1-C_6-alkyl$  (f.eks.  $-SO_2Me$ );  $-SO_2C_1-C_6-haloalkyl$  (f.eks.  $-SO_2CF_3$ ); eller  $-S-C_1-C_6-haloalkyl$  (f.eks.  $SCF_3$ ). Også foretrukket er  $R_M$   $-L_S-R_E$  hvor  $L_S$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ) og  $R_E$  er  $-O-R_S$ ,  $-C(O)OR_S$  eller  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ . For eksempel er  $R_M$   $-C_1-C_6-alkylen-O-R_S$  (f.eks.  $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ );  $-C_1-C_6-alkylen-C(O)OR_S$  (f.eks.  $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ ); eller  $-C_1-C_6-alkylen-N(R_S)C(O)OR_S'$  (f.eks.  $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ). Også mer foretrukket er  $R_M$   $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl, eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. For eksempel er  $R_M$  cykloalkyl (f.eks. cyklopropyl, 2,2-diklor-1-metylcykloprop-1-yl, cykloheksyl), fenyl, heterocyklyl (f.eks. morfolin-4-yl, 1,1-diksidotiomorfolin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-metylpiperidin-1-yl, 3,5-dimetylpiperidin-1-yl, 4,4-difluorpiperidin-1-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyridinyl, pyridin-3-yl). Høyt foretrukket er  $R_M$   $C_1$ - $C_6$ -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydrokso, merkupto, amino eller karboksy (f.eks. tert-butyl,  $CF_3$ ).

$R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

$R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

- $T-R_D'$  kan uten begrensning være uavhengig valgt ved hver forekomst fra  $-C(O)-L_Y'$ ,  $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ ,  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$  eller  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ , hvor hver  $L_Y'$  er uavhengig  $L_S'$  og fortrinnsvis hver uavhengig er  $C_1-C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og valgfritt substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$ . Fortrinnsvis er  $-T-R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$  eller  $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ . Mer foretrukket er  $-T-R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Høyt foretrukket er  $-T-R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , hvor hver  $L_Y'$  fortrinnsvis uavhengig er  $C_1-C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og valgfritt substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$ .

$R_{NB}$  og  $R_C'$  er fortrinnsvis hydrogen, og  $R_D'$  er fortrinnsvis ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $R_E$ . Mer foretrukket er  $R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl.

$R_A$  er fortrinnsvis halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl; eller  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  eller  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , hvor  $L_A$  er binding,  $C_1-C_6$ -alkylen,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl.

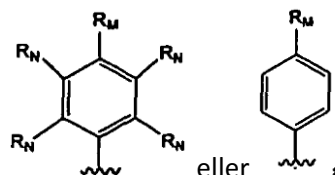
Mer foretrukket er  $R_A$  halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl.

Høyt foretrukket er  $R_A$  halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano.



$L_5$ ,  $L_5'$  og  $L_5''$  er fortrinnsvis hver ved hver forekomst uavhengig valgt fra binding; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_2$ - $C_6$ -alkenylen eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynylen.

I én utførelse av dette trekk er A, B, og D hver uavhengig fenyl, og hver er uavhengig valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Fortrinnsvis er D

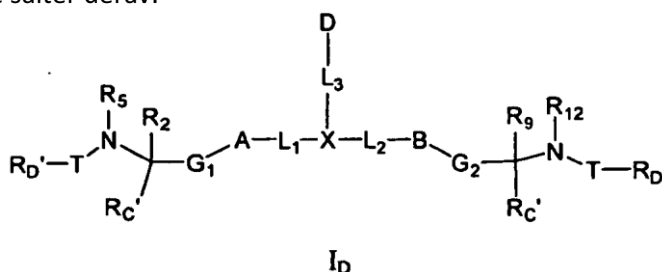


5

hvor  $R_M$  og  $R_N$  har de ovennevnte betydninger.  $-T-R_D'$  er ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)$   $C(O)-L_5''-R_D'$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_5''-R_D'$ , hvor  $L_Y'$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og valgfritt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$ , og  $L_5''$  er fortrinnsvis binding.  $-T-R_D'$  kan også være, uten begrensning, valgt fra  $-C(O)-L_Y'-L_5''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-O-L_5''-R_D'$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_5''-R_D'$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_5''-R_D'$ .

10

I enda et annet trekk tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I<sub>D</sub> og farmasøytisk akseptable salter derav.



hvor:

15 hver  $G_1$  og  $G_2$  er uavhengig valgt fra  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, og hver uavhengig er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

hver  $R_C'$  er uavhengig valgt fra  $R_C$ ;

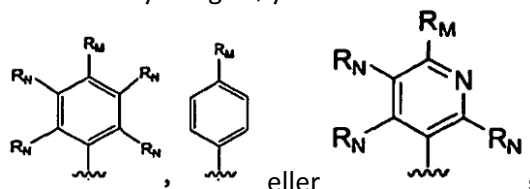
hver  $R_D'$  er uavhengig valgt fra  $R_D$ ;

20  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

$R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;

A, B, D, X,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , T,  $R_A$ ,  $R_C$ , og  $R_D$  har betydningene som ble angitt ovenfor i formel I.

25 D er fortrinnsvis valgt fra  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 8- til 12-leddet bicyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D  $C_5$ - $C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ , hvor  $R_M$  er halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller  $-L_5-R_E$ . Også foretrukket er D fenyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D fenyl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ , hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning. Høyt foretrukket er D

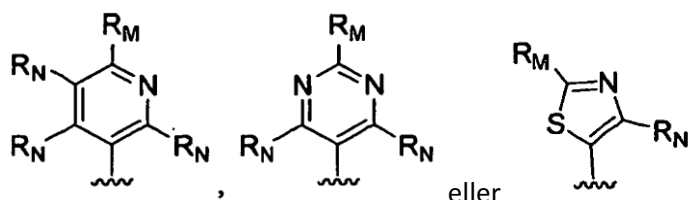


30

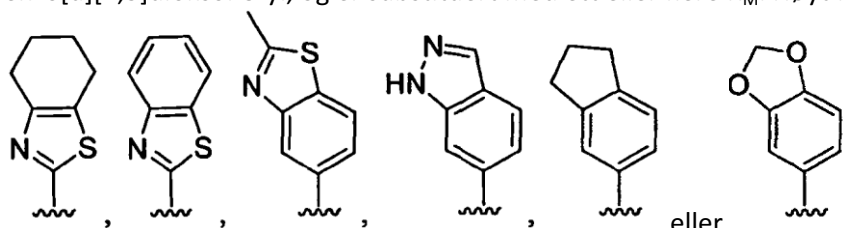
hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning, og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F.

D er også foretrukket pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D

35



hvor  $R_M$  har den ovennevnte betydning, og hvert  $R_N$  er uavhengig valgt fra  $R_D$  og er fortrinnsvis hydrogen. Ett eller flere  $R_N$  kan fortrinnsvis også være halogen så som F. D er også foretrukket indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo [d]tiazolyl eller indazolyl, og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ . Mer foretrukket er D indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl, eller benzo[d][1,3]dioksol-5-yl, og er substituert med ett eller flere  $R_M$ . Høyt foretrukket er D



og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_M$ .

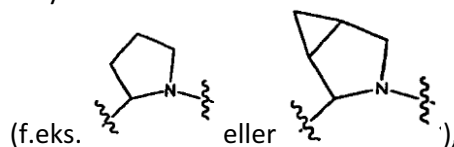
Fortrinnsvis er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Mer foretrukket er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy. Høyt foretrukket er  $R_M$   $C_1$ - $C_6$ -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy.

Også foretrukket er  $R_M$  halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, eller cyano; eller  $R_M$  er  $-L_S R_E$ , hvor  $L_S$  er en binding eller  $C_1$ - $C_6$ -alkylen, og  $R_E$  er  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  eller  $-SR_S$ , hvor  $R_S$  og  $R_S'$  for eksempel kan være hver uavhengig valgt ved hver forekomst fra (1) hydrogen eller (2)  $C_1$ - $C_6$ -alkyl valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere halogen, hydroksy eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller  $R_M$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $R_M$  er  $C_3$ - $C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -haloalkynyl. Mer foretrukket er  $R_M$  halogen (f.eks. fluor, klor, brom, jod), hydroksy, merkpto, amino, karboksy; eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl (f.eks. metyl, isopropyl, tert-butyl),  $C_2$ - $C_6$ -alkenyl eller  $C_2$ - $C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, cyano, eller karboksy. For example er  $R_M$   $CF_3$ ,  $-C(CF_3)_2-OH$ ,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  eller  $-C(CH_3)_3-CH_2NH_2$ . Også foretrukket er  $R_M$   $-L_S R_E$  hvor  $L_S$  er en binding og  $R_E$  er  $-N(R_S R_S')$ ,  $-O-R_S$ ,  $-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-SO_2R_S$  eller  $-SR_S$ . For eksempel hvor  $L_S$  er en binding, er  $R_E$   $N(C_1-C_6-alkyl)_2$  (f.eks.  $-NMe_2$ );  $-O-C_1-C_6$ -alkyl (f.eks.  $-O-Me$ ,  $-O-Et$ ,  $-O-isopropyl$ ,  $-O-tert-butyl$ ,  $-O-n-heksyl$ );  $-O-C_1-C_6$ -

haloalkyl (f.eks.  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ );  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkylen-piperidin (f.eks.  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -1-piperidyl);  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$  (f.eks.  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$  (f.eks.  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$ );  $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$  (f.eks.  $-\text{SO}_2\text{Me}$ );  $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_6\text{-haloalkyl}$  (f.eks.  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ); eller  $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-haloalkyl}$  (f.eks.  $\text{SCF}_3$ ). Også foretrukket er  $\text{R}_\text{M}-\text{L}_5-\text{R}_\text{E}$  hvor  $\text{L}_5$  er  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkylen

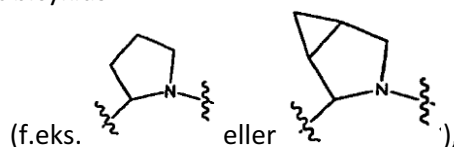
- 5 (f.eks.  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ) og  $\text{R}_\text{E}$  er  $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$  eller  $-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}'$ . For eksempel er  $\text{R}_\text{M}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkylen}-\text{O}-\text{R}_\text{S}$  (f.eks.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$ );  $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkylen}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$  (f.eks.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ ); eller  $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkylen}-\text{N}(\text{R}_\text{S})\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}'$  (f.eks.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ). Også mer foretrukket er  $\text{R}_\text{M}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -karbocykus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkupto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -alkenyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -alkynyl,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -haloalkyl,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -haloalkenyl eller  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -haloalkynyl. For eksempel er  $\text{R}_\text{M}$  sykloalkyl (f.eks. syklopropyl, 2,2-diklor-1-metylcykloprop-1-yl, sykloheksyl), fenyl, heterocyklyl (f.eks. morfolin-4-yl, 1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-metylpiperidin-1-yl, 3,5-dimetylpiperidin-1-yl, 4,4-difluorpiperidin-1-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyridinyl, pyridin-3-yl). Høyt foretrukket er  $\text{R}_\text{M}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$  som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksey, merkupto, amino eller karboksy (f.eks. tert-butyl,  $\text{CF}_3$ ).

$\text{R}_2$  og  $\text{R}_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



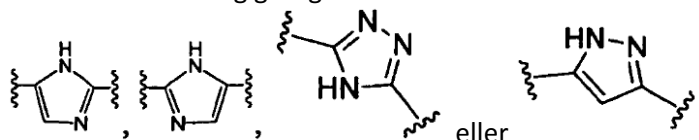
- 20 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_\text{A}$ .

$\text{R}_9$  og  $\text{R}_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus

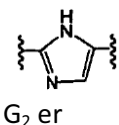


- 25 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_\text{A}$ .

$\text{G}^1$  og  $\text{G}_2$  er fortrinnsvis hver uavhengig valgt fra



og kan hver uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere  $\text{R}_\text{A}$  (f.eks. ett eller flere klor eller brom). Mer foretrukket er  $\text{G}^1$

- 30 (medregnet enhver tautomer deriv), og  $\text{G}_2$  er 

(medregnet enhver tautomer deriv), og hver  $\text{G}^1$  og  $\text{G}_2$  kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere  $\text{R}_\text{A}$  (f.eks. ett eller flere klor eller brom).

- 35  $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$  kan uten begrensning være uavhengig valgt ved hver forekomst fra  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_\text{Y}'-$ ,  $\text{R}_\text{D}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$  eller  $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ , hvor  $\text{L}_\text{Y}'$  hver uavhengig er  $\text{L}_\text{S}'$  og, fortrinnsvis hver uavhengig er  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkylen (f.eks.  $-\text{CH}_2-$ ) og valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $\text{R}_\text{L}$ . Fortrinnsvis er  $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{M}'-\text{L}_\text{S}''-$

$R_D'$  eller  $-N(R_B)C(O)-L_V'-M'-L_S''-R_D'$ . Mer foretrukket er  $-T-R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_V'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$  eller  $-C(O)-L_V'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ . Høyt foretrukket er  $-T-R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_V'-N(R_B)C(O)-R_D'$  eller  $-C(O)-L_V'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ , hvor hver  $L_V'$  fortrinnsvis uavhengig er  $C_1-C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra  $R_L$ .

$R_C'$  er fortrinnsvis hydrogen, og hver  $R_D'$  er fortrinnsvis ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $R_E$ . Mer foretrukket er  $R_D'$  ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl.

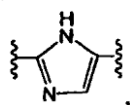
$R_A$  er fortrinnsvis halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl; eller  $-L_A-O-R_S$ ,  $-L_A-S-R_S$ ,  $-L_A-C(O)R_S$ ,  $-L_A-OC(O)R_S$ ,  $-L_A-C(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-S(O)R_S$ ,  $-L_A-SO_2R_S$ ,  $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ ,  $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-L_A-OS(O)-R_S$ ,  $-L_A-OS(O)_2-R_S$ ,  $-L_A-S(O)_2OR_S$ ,  $-L_A-S(O)OR_S$ ,  $-L_A-OC(O)OR_S$ ,  $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ ,  $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$  eller  $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ , hvor  $L_A$  er binding,  $C_1-C_6$ -alkylen,  $C_2-C_6$ -alkenylen eller  $C_2-C_6$ -alkynylen.

Mer foretrukket er  $R_A$  halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3-C_6$ -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl.

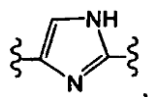
Høyt foretrukket er  $R_A$  halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksey, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksey, fosfono, tiokso, formyl eller cyano.

$L_S$ ,  $L_S'$  og  $L_S''$  er fortrinnsvis ved hver forekomst uavhengig valgt fra binding; eller  $C_1-C_6$ -alkylen,  $C_2-C_6$ -alkenylen eller  $C_2-C_6$ -alkynylen.

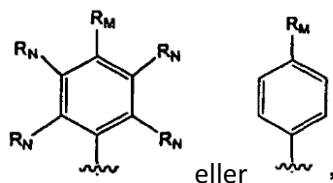
I én utførelse av dette trekk er hver A, B, og D uavhengig fenyl, og hver kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere  $R_{A_i}$ ; og  $G^1$  er



$G_2$  er



og hver  $G^1$  og  $G_2$  kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere  $R_A$  (f.eks. ett eller flere klor eller brom). Fortrinnsvis er D



- 5 hvor  $R_M$  og  $R_N$  har de ovennevnte betydninger.  $-T-R_{D'}$  er ved hver forekomst uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_{D'}$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_{D'}$ , hvor  $L_Y'$  er  $C_1-C_6$ -alkylen (f.eks.  $-CH_2-$ ) og kan valgfritt være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R_L$  og  $L_S''$  er fortrinnsvis binding.  $-T-R_{D'}$  kan også, uten begrensning, være valgt fra  $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_{D'}$ ,  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_{D'}$  eller  $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_{D'}$ .
- 10 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes i form av salter. Avhengig av den bestemte forbindelse, kan et salt av en forbindelse være fordelaktig grunnet én eller flere av saltets fysiske egenskaper, så som forbedret farmasøytisk stabilitet under visse betingelser eller øsnelig løselighet i vann eller olje. I enkelte tilfeller kan et salt av en forbindelse være nyttig for isolasjon eller rensning av forbindelsen.
- 15 Hvor det er tenkt å administrere et salt til en pasient, er saltet fortrinnsvis farmasøytisk akseptabelt.
- Farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, syreaddisjonssalter, baseaddisjonssalter og alkalimetallsalter.
- Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan fremstilles fra uorganiske eller organiske syrer.
- 20 Eksempler på egnede uorganiske syrer omfatter, men er ikke begrenset til, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, karbonsyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på egnede organiske syrer omfatter, men er ikke begrenset til, alifatiske, cykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterocykl-, karboksyl- og sulfonklasser av organiske syrer. Bestemte eksempler på egnede organiske syrer omfatter acetat, trifluoracetat, formiat, propionat, succinat, glykolat, glukonat, diglukonat, laktat, maleat, vinsyre,
- 25 citrat, askorbat, glukuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, antranilinsyre, mesylat, stearat, salicylat, p-hydroksybenzoat, fenylacetat, mandelat, embonat (pamoat), metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantotenat, toluensulfonat, 2-hydroksyetansulfonat, sufaniat, cykloheksylaminosulfonat, algeninsyre, b-hydroksysmørsyre, galaktarat, galakturonat, adipat, alginat, bisulfat, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, cyklopentanpropionat, dodekylsulfat,
- 30 glykoheptanoat, glycerofosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, nikotinat, 2-naftalsulfonat, oksalat, palmoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, tiocyanat, tosylat og undekanoat.
- Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter omfatter, men er ikke begrenset til, metalliske salter og organiske salter. Ikke-begrensede eksempler på egnede metalliske salter omfatter alkalimetall (gruppe Ia)-salter, alkalijordmetall (gruppe IIa)-salter og andre farmasøytisk akseptable metallsalter.
- 35 Slike salter kan uten begrensning være fremstilt med aluminium, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium eller sink. Ikke-begrensede eksempler på egnede organiske salter kan fremstilles av tertiære aminer og kvaternære aminer, så som trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglukamin) og prokain. Basiske nitrogen-holdige grupper kan kvaterniseres med midler så som alkylhalogenider (f.eks. metyl, etyl, propyl, butyl, dekyl,
- 40 lauryl, myristyl og stearylklorider/bromider/jodider), dialkylsulfater (f.eks. dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater), aralkylhalogenider (f.eks. benzyl- og fenetylbromider) og andre.

Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreligge i form av solvater, så som med vann (dvs. hydrater), eller med organiske løsemidler (f.eks. med metanol, etanol eller acetonitril for å danne henholdsvis metanolat, etanolat eller acetonitrilat).

Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også brukes i form av prodroger.

5 Enkelte prodroger er alifatiske eller aromatiske estere avledet fra sure grupper på forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Andre er alifatiske eller aromatiske estere av hydroksyl- eller aminogrupper på forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Fosfat-prodroger av hydroksylgrupper er foretrukne prodroger.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan omfatte asymmetrisk substituerte karbonatomer som er kjent som kirale sentere. Disse forbindelser kan, uten begrensning, foreligge som enkelte  
10 stereoisomerer (f.eks. enkelte enantiomerer eller enkelte diastereomerer), blandinger av stereoisomerer (f.eks. en blanding av enantiomerer eller diastereomerer), eller racemiske blandinger. Forbindelser som identifiseres heri som enkelte stereoisomerer, er ment å beskrive forbindelser som foreligger i en form som i det vesentlige er fri for øvrige stereoisomerer (f.eks. i det vesentlige fri for  
15 andre enantiomerer eller diastereomerer). Med "i det vesentlige fri" menes at minst 80% av forbindelsen i en sammensetning er den beskrevne stereoisomer; fortrinnsvis er minst 90% av forbindelsen i en sammensetning den beskrevne stereoisomer; og mer foretrukket er minst 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% av forbindelsen i en sammensetning den beskrevne stereoisomer. Hvor stereokjemien av et kiralt karbon ikke er spesifisert i den kjemiske struktur av en forbindelse, skal den kjemiske struktur omfatte forbindelser som inneholder hvilken som helst stereoisomer av det kirale  
20 senter.

Individuelle stereoisomerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved bruk av diverse metoder som er kjent innen faget. Disse metoder omfatter, men er ikke begrenset til, stereospesifikk syntese, kromatografisk separasjon av diastereomerer, kromatografisk atskillelse av  
25 enantiomerer, omvandling av enantiomerer i en enantiomer blanding til diastereomerer fulgt av kromatografisk separasjon av diastereomerene og regenerasjon av de enkelte enantiomerer, og enzymatisk atskillelse.

Stereospesifikk syntese omfatter typisk anvendelse av egnede optisk rene (enantiomert rene) eller i det vesentlige optisk rene materialer og syntetiske reaksjoner som ikke forårsaker racemisering eller inversjon av stereokjemien i de kirale sentre. Blandinger av stereoisomerer av forbindelser,  
30 medregnet racemiske blandinger, som resulterer fra en syntetisk reaksjon, kan atskilles for eksempel ved bruk av kromatografiske teknikker som er kjent for personer med vanlige kunnskaper innen faget. Kromatografisk atskillelse av enantiomerer kan oppnås ved bruk av kirale kromatografiharpikser, hvorav mange er tilgjengelige i handelen. I et ikke-begrensende eksempel plasseres racemat i oppløsning og fylles på kolonnen som inneholder en kiralt stasjonær fase. Enantiomerene kan deretter  
35 atskilles ved bruk av HPLC.

Atskillelse av enantiomerer kan også oppnås ved å omvandle enantiomerer i en blanding til diastereomerer ved omsetning med kirale hjelpestoffer. De dannede diastereomerer kan atskilles ved kolonnekromatografi eller krystallisasjon/omkrystallisasjon. Denne teknikk er nyttig når forbindelsene som skal atskilles, inneholder en karboksyl-, amino- eller hydroksylgruppe som vil danne et salt eller en  
40 kovalent binding med det kirale hjelpestoff. Ikke-begrensende eksempler på egnede kirale hjelpestoffer omfatter kiralt rene aminosyrer, organiske karboksylsyrer eller organosvovelsyrer. Når diastereomerene er blitt atskilt ved kromatografi, kan de enkelte enantiomerer regenereres. Ofte kan det kirale hjelpestoff gjenvinnes og brukes på ny.

Enzymer, så som esteraser, fosfataser eller lipaser, kan være nyttige for å atskille derivater av  
45 enantiomerer i en enantiomer blanding. For eksempel kan et esterderivat av en karboksylgruppe i forbindelsene som skal atskilles, behandles med et enzym som selektivt hydrolyserer kun én av enantiomerene i blandingen. Den dannede enantiomert rene syre kan deretter atskilles fra den uhydrolyserte ester.

Alternativt kan salter av enantiomerer i en blanding opparbeides ved bruk av enhver egnet metode som er kjent innen faget, medregnet behandling av karboksylsyren med en egnet optisk ren base så som alkaloider eller fenetylamin, fulgt av felning eller krystallisasjon/omkrystallisasjon av de enantiomert rene salter. Metoder som er egnet for atskillelse/separasjon av en blanding av stereoisomerer, medregnet racemiske blandinger, finnes i ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques et al., 1981, John Wiley og Sons, New York, NY).

En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha én eller flere umettede karbon-karbon-dobbeltbindinger. Alle dobbeltbindingsisomerer, så som cis (Z)- og trans (E)-isomerene, og blandinger derav, er ment å skulle omfattes innen rammen for en nevnt forbindelse, hvis intet annet er nevnt. I tillegg, hvor en forbindelse eksisterer i forskjellige tautomere former, er en nevnt forbindelse ikke begrenset til noen bestemt tautomer, men er heller ment å skulle omfatte alle tautomere former.

Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan forekomme i forskjellige stabile konformasjonelle former som det kan være mulig å atskille. Torsjonell asymmetri grunnet begrensede rotasjoner rundt en asymmetrisk enkeltbinding, for eksempel på grunn av sterisk hindring eller ringspenning, kan muliggjøre separasjon av forskjellige konformerer. Oppfinnelsen omfatter alle konformasjonelle isomerer av disse forbindelser og blandinger derav.

Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også foreligge i dobbeltionform, og oppfinnelsen omfatter hver dobbeltionform av disse forbindelser og blandinger derav.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse beskrives generelt heri ved bruk av standard nomenklatur. For en nevnt forbindelse som har ett eller flere asymmetriske sentre, bør det forstås at alle stereoisomerene av forbindelsen og blandinger derav er omfattet av foreliggende oppfinnelse, hvis intet annet er nevnt. Ikke-begrensede eksempler på stereoisomerer omfatter enantiomerer, diastereomerer og cis-transisomerer. Hvor en nevnt forbindelse eksisterer i forskjellige tautomere former, er forbindelsen ment å omfatte alle tautomere former. Visse forbindelser beskrives heri ved bruk av generelle formler som omfatter variabler (f.eks. A, B, D, X, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, Y, Z, T, R<sub>A</sub> eller R<sub>B</sub>). Hvis intet annet er nevnt, defineres hver variabel i en slik formel uavhengig av eventuelle andre variabler, og enhver variabel som forekommer flere enn én gang i en formel, defineres uavhengig ved hver forekomst. Hvis enheter beskrives som å være "uavhengig" valgt fra en gruppe, velges hver enhet uavhengig av de andre. Hver enhet kan dermed være identisk med eller forskjellig fra den eller de øvrige enheter.

Antall karbonatomer i en hydrokarbylenhet kan angis med prefikset "C<sub>X</sub>-C<sub>Y</sub>", hvor X er det minste og Y er det største antall karbonatomer i enheten. Således viser for eksempel "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl" til en alkylsubstituent som inneholder fra 1 til 6 karbonatomer. Som ytterligere illustrasjon betyr C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl en mettet hydrokarbylring som inneholder fra 3 til 6 karbonringatomer. Et prefiks i forbindelse med en flerkomponents substituent, vedrører kun den første komponent, som følger umiddelbart på prefikset. For å illustrere, inneholder begrepet «karbocyklylalkyl» to komponenter: karbocyklyl og alkyl. Således vider for eksempel C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl til en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklyl festet på modermolekylenheten via en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe.

Hvis intet annet er nevnt, når et koblende element kobler sammen to andre elementer i en avbildet kjemisk struktur, er komponenten som beskrives lengst til venstre i det koblende element, bundet til venstre element i den avbildede struktur, og komponenten som beskrives lengst til høyre i det koblende element, er bundet til høyre element i den avbildede struktur. For å illustrere, hvis den kjemiske struktur er -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'- og M er -N(R<sub>B</sub>)S(O)-, da er den kjemiske struktur -L<sub>S</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)-L<sub>S</sub>'-.

Hvis et koblende element i en avbildet struktur er en binding, da er elementet til venstre for det koblende element bundet direkte til elementet til høyre for det koblende element via en kovalent binding. For eksempel hvis en kjemisk struktur avbildes som -L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>'- og M er valgt til å være en binding, da vil den kjemiske struktur være -L<sub>S</sub>-L<sub>S</sub>'-. Hvis to eller flere naboliggende koblende elementer i en avbildet struktur er bindinger, da er elementet til venstre for disse bindende elementer bundet

direkte til elementet til høyre for disse koblende elementer via en kovalent binding. For eksempel, hvis en kjemisk struktur avbildes som  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''-$ , og M og  $L_5'$  er valgt å være bindinger, da vil den kjemiske struktur være  $-L_5-M'-L_5''-$ . Likeledes, hvis en kjemisk struktur avbildes som  $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''-$ , og M,  $L_5'$  og  $M'$  er bindinger, da vil den kjemiske struktur være  $-L_5-L_5''-$ .

5 Når en kjemisk formel brukes for å beskrive en enhet, viser streken(e) den del av enheten som har fri(e) valens(er).

Hvis en enhet beskrives som å være "valgfritt substituert", kan enheten være enten substituert eller usubstituert. Hvis en enhet beskrives som å være valgfritt substituert med opptil et bestemt antall ikke-hydrogenradikaler, kan denne enhet være enten usubstituert eller, substituert med opptil det bestemte antall ikke-hydrogenradikaler eller med opptil det maksimale antall substituerbare posisjoner på enheten, det tall som er mindre. Dermed, hvis en enhet for eksempel beskrives som en heterocyklus som valgfritt kan være substituert med opptil tre ikke-hydrogenradikaler, da vil enhver heterocyklus som har mindre enn tre substituerbare posisjoner, valgfritt kunne være substituert med opptil så mange ikke-hydrogenradikaler som heterocyklusen har substituerbare posisjoner. For å illustrere, vil tetrazolyl (som kun har én substituerbar posisjon) valgfritt være substituert med opptil ett ikke-hydrogenradikal. For å illustrere ytterligere, hvis et aminonitrogen beskrives som å være valgfritt substituert med opptil to ikke-hydrogenradikaler, da vil et primært aminonitrogen valgfritt være substituert med opptil to ikke-hydrogenradikaler, mens et sekundært aminonitrogen vil være valgfritt substituert med opptil bare ett ikke-hydrogenradikal.

20 Begrepet "alkenyl" betyr rettkjedet eller forgrenet hydrokarbylkjede som inneholder én eller flere dobbeltbindinger. Hver karbon-karbon-dobbeltbinding kan ha enten cis- eller trans-geometri i alkenylenheten, i forhold til grupper som er substituert på de dobbeltbindende karboner. Ikke-begrensede eksempler på alkenylgrupper omfatter etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl og 3-butenyl.

25 Begrepet "alkenylene" viser til en toverdig umettet hydrokarbylkjede som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-dobbeltbinding. Ikke-begrensede eksempler på alkenylengrupper omfatter  $-C(H)=C(H)-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH_2-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ ,  $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$  og  $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$ .

30 Begrepet "alkyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbylkjede. Ikke-begrensede eksempler på alkyl grupper omfatter metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, iso-amyl og heksyl.

Begrepet "alkylen" betyr en toverdig mettet hydrokarbylkjede som kan være rettkjedet eller forgrenet. Representative eksempler på alkylen omfatter, men er ikke begrenset til,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  og  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ .

35 Begrepet "alkynyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbylkjede som inneholder én eller flere trippeltbindinger. Ikke-begrensede eksempler på alkynyl omfatter etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, decynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, og 3-butylnyl.

Begrepet "alkynylen" viser til en toverdig umettet hydrokarbongruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-trippeltbinding. Representative alkynylengrupper omfatter for eksempel  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH(CH_3)-$  og  $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$ .

45 Begrepet "karbocyklus" eller "karbocyklisk" eller "karbocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "cykloalkyl"), delvis mettet (f.eks. "cykloalkenyl" eller "cykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "aryl") ringsystem som inneholder null heteroatomringatomer. "Ringatomer" eller "ringelementer" er atomene som er bundet sammen for å danne ringen eller ringene. Et karbocyklyl kan uten begrensning være en enkelt ring, to kondenserte ringer eller broforsynte eller spiroringer. Et substituert karbocyklyl kan ha enten cis- eller trans-geometri. Representative eksempler på karbocyklylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl,



cyklopentenyl, cyklopentadienyl, cykloheksadienyl, adamantyl, dekahydronaftalnyl, oktahydroindenyl, cykloheksenyl, fenyl, naftyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, indenyl, isoindenyl, dekalinyl og norpinanyl. En karbocyklusgruppe kan være festet på modernmolekylenheten via ethvert substituerbart karbonringatom. Hvor en karbocyklusgruppe er en toverdig enhet som binder sammen to andre

5 elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som A i formel I), kan karbocyklusgruppen være bundet til de øvrige to elementene via hvilke som helst to substituerbare ringatomer. Likeledes, når en karbocyklusgruppe er en treverdig enhet som kobler sammen tre andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som X i formel 1), kan karbocyklusgruppen være bundet til de øvrige tre elementer via henholdsvis hvilke som helst tre substituerbare ring atoms.

10 Begrepet "karbocyklylalkyl" viser til en karbocyklylgruppe som er festet på modernmolekylenheten via en alkylengruppe. For eksempel viser C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl til en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-karbocyklylgruppe festet på modernmolekylenheten via C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylen.

Begrepet "cykloalkenyl" viser til en ikke-aromatisk, delvis umettet karbocyklylenhet som har null heteroatomringelementer. Representative eksempler på cykloalkenylgrupper omfatter, men er ikke

15 begrenset til, cyklobutenyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl og oktahydronaftalnyl.

Begrepet "cykloalkyl" viser til en mettet karbocyklylgruppe som inneholder null heteroatomringelementer. Ikke-begrensede eksempler på cykloalkyler omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, dekalinyl og norpinanyl.

Prefikset "halo" eller "halogen" angir at substituenten som prefikset er bundet til, er substituert med ett eller flere uavhengig valgte halogenradikaler. For eksempel betyr "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl" en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylsubstituent hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet med uavhengig valgte halogenradikaler. Ikke-begrensede eksempler på C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalkyl omfatter klormetyl, 1-brometyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl og 1,1,1-trifluoretyl. Det bør forstås at hvis en substituent er substituert med flere enn ett halogenradikal, kan disse halogenradikaler være identiske eller forskjellige (hvis intet annet

25 er nevnt).

Begrepet "heterocyklus" eller "heterocyklo" eller "heterocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "heterocykloalkyl"), delvis umettet (f.eks. "heterocykloalkenyl" eller "heterocykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "heteroaryl") ringsystem hvor minst ett av ringatomene er et heteroatom (dvs. nitrogen, oksygen eller svovel), hvor resten av ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen

30 omfattende karbon, nitrogen, oksygen og svovel. En heterocyklus kan, uten begrensning, være en enkelt ring, to kondenserte ringer, eller broforsynte eller spiroringer. En heterocyklusgruppe kan være bundet til modernmolekylenheten via hvilke(t) som helst substituerbart karbonatom eller nitrogenatom i gruppen. Når en heterocyklusgruppe er en toverdig enhet som kobler sammen to andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som A i formel I), kan heterocyklusgruppen være festet til de øvrige to

35 elementene via hvilke som helst to substituerbare ringatomer. Likeledes, når en heterocyklusgruppe er en treverdig enhet som kobler sammen tre andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som X i formel I), kan heterocyklusgruppen være bundet til de øvrige tre elementer via henholdsvis hvilke som helst tre substituerbare ringatomer.

0101] Et heterocyklyl kan, uten begrensning, være en monocyklyl som inneholder én enkelt

40 ring. Ikke-begrensede eksempler på monocykluser omfatter furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyll, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, ditiolyl, oxatiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiazolinyl, isotiazolinyl, tiazolidinyl, isotiazolidinyl, tiodiazolyl, oxatiazolyl, oxadiazolyl (medregnet 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl (også kjent som "azoximyl"), 1,2,5-oxadiazolyl (også kjent som "furazanyl"), og 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (medregnet 1,2,3,4-oxatriazolyl og 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (medregnet 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, og 1,3,4-dioxazolyl), oxatiolanyl, pyranyl (medregnet 1,2-pyranyl og 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl, piperidinyl, diazinyll (medregnet pyridazinyl (også kjent som "1,2-diazinyll"), pyrimidinyl (også kjent som

45

"1,3-diazinyl"), og pyrazinyl (også kjent som "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (medregnet s-triazinyl (også kjent som "1,3,5-triazinyl"), as-triazinyl (også kjent som 1,2,4-triazinyl), og v-triazinyl (også kjent som "1,2,3-triazinyl), oxazinyl (medregnet 1,2,3-oxazinyl, 1,3,2-oxazinyl, 1,3,6-oxazinyl (også kjent som "pentoxazolyl"), 1,2,6-oxazinyl, og 1,4-oxazinyl), isoxazinyl (medregnet o-isoxazinyl og p-isoxazinyl),  
 5 oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxatiazinyl (medregnet 1,2,5-oxatiazinyl eller 1,2,6-oxatiazinyl), oxadiazinyl (medregnet 1,4,2-oxadiazinyl og 1,3,5,2-oxadiazinyl), morfolinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, tiomorfolinyl og diazepinyl.

Et heterocyklyl kan også, uten begrensning, være en bicyklus som inneholder to kondenserte ringer, så som for eksempel naftyridinyl (medregnet [1,8]naftyridinyl, og [1,6]naftyridinyl),  
 10 tiazolpyrimidinyl, tienopyrimidinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, indolizinyl, pyrindinyl, pyranopyrrolyl, 4H-kinolizinyl, purinyl, pyridopyridinyl (medregnet pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl og pyrido[4,3-b]-pyridinyl), pyridopyrimidin og pteridinyl. Andre ikke-begrensede eksempler på heterocykluser med kondenserte ringer omfatter benzo-kondenserte heterocyklyler, så som indolyl, isoindolyl, indoleninyl (også kjent som "pseudoindolyl"), isoindazolyl  
 15 (også kjent som "benzpyrazolyl" eller indazolyl), benzazinyl (medregnet kinolinyl (også kjent som "1-benzazinyl") og isokinolinyl (også kjent som "2-benzazinyl")), benzimidazolyl, ftalazinyl, kinoxalinyl, benzodiazinyl (medregnet cinnolinyl (også kjent som "1,2-benzodiazinyl") og quinazoliny (også kjent som "1,3-benzodiazinyl")), benzopyranyl (medregnet "kromenyl" og "isokromenyl"), benzotiopyranyl (også kjent som "tiokromenyl"), benzoxazolyl, indoxazinyl (også kjent som "benzisoazolyl"), antranilyl,  
 20 benzodioksolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranly (også kjent som "komaronyl"), isobenzofuranly, benzotienyl (også kjent som "benzotiofenyl", "tionaftenyl" og "benzotiofuranly"), isobenzotienyl (også kjent som "isobenzotiofenyl", "isotionaftenyl" og "isobenzotiofuranly"), benzotiazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzotiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl (medregnet 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, og 3,1,4-benzoxazinyl), benzisoxazinyl (medregnet 1,2-benzisoxazinyl og 1,4-benzisoxazinyl), og  
 25 tetrahydroisokinolinyl.

Et heterocyklyl kan også, uten begrensning, være et spiroringsystem, så som for eksempel 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekanyl.

Et heterocyklyl kan omfatte ett eller flere svovelatomer som ringelementer; og i enkelte tilfeller er  
 30 svovel atomet(ene) oksidert til SO eller SO<sub>2</sub>. Nitrogenheteroatomet(ene) i et heterocyklyl kan valgfritt være kvaternisert, og kan valgfritt være oksidert til N-oksid. I tillegg kan nitrogenheteroatomet(ene) valgfritt være N-beskyttet.

----- i en kjemisk formel viser til en enkelt- eller dobbeltbinding.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel" brukes som adjektiv for å bety at det modifiserte substantiv  
 35 er egnet for bruk som farmasøytisk produkt eller som en del av et farmasøytisk produkt.

Begrepet "terapeutisk virksom mengde" viser til den samlede mengde av hver aktive substans som er tilstrekkelig for å oppvise en betydningsfull fordel for pasienten, f.eks. en reduksjon av den virale belastning.

Begrepet "prodroge" viser til derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som har kjemisk eller  
 40 metabolsk spaltbare grupper og blir, ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser, til forbindelsene ifølge oppfinnelsen som er farmasøytisk aktive i vivo. En prodroge av en forbindelse kan dannes på konvensjonell måte ved omsetning av en funksjonell gruppe av forbindelsen (så som en amino-, hydrokso- eller karboksygruppe). Prodroger har ofte fordeler med hensyn til løselighet, vevkompatibilitet eller sinket frigivning i pattedyr (jfr. Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, s. 7-9, 21-24,  
 45 Elsevier, Amsterdam 1985). Prodroger omfatter syrederivater som er velkjent for utøvere av faget, så som for eksempel estere fremstilt ved omsetning av den sure moderforbindelse med en egnet alkohol, eller amider fremstilt ved omsetning av den sure moderforbindelse med et egnet amin. Eksempler på

prodroger omfatter, men er ikke begrenset til, acetat, formiat, benzoat eller andre acylerte derivater av funksjonelle alkohol- eller amingrupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Begrepet "solvat" viser til en fysisk sammenføring av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med ett eller flere løsemiddelmolekyler, være seg disse er organiske eller uorganiske. Denne fysiske sammenføring omfatter ofte hydrogenbinding. I visse tilfeller vil solvatet kunne isoleres, for eksempel når ett eller flere løsemiddelmolekyler innlemmes i krystallgitteret av det krystallinske faste stoff. "Solvat" omfatter både solvater i oppløsningsfase og isolerbare solvater. Eksempler på solvater omfatter, men er ikke begrenset til, hydrater, etanolater og metanolater.

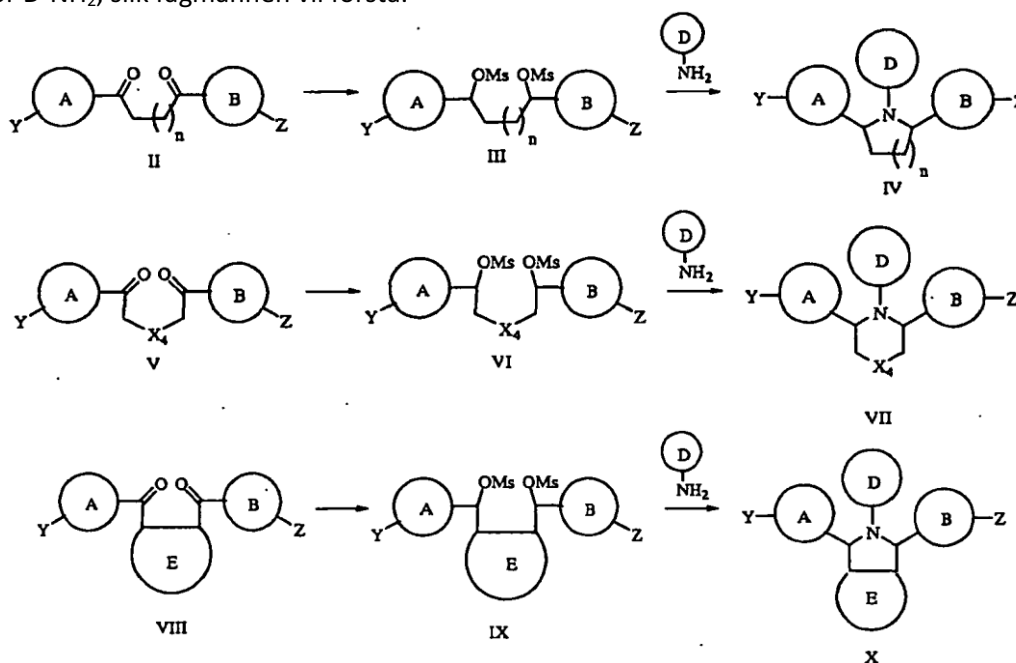
Begrepet "N-beskyttende gruppe" eller "N-beskyttet" viser til grupper som har evnen til å beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner. Vanlig brukte N-beskyttende grupper beskrives i Greene og Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3. utg., John Wiley & Sons, NY (1999)). Ikke-begrensede eksempler på N-beskyttende grupper omfatter acylgrupper så som formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, t-butylacetyl, 2-kloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trikloracetyl, ftalyl, o-nitrofenoksyacetyl, benzoyl, 4-klorbenzoyl, 4-brombenzoyl eller 4-nitrobenzoyl; sulfonylgrupper så som benzensulfonyl eller p-toluensulfonyl; sulfenylgrupper så som fenylsulfenyl (fenyl-S-) eller trifenylmetylsulfenyl (trityl-S-); sulfinyll grupper så som p-metylfenylsulfinyll (p-metylfenyl-S(O)-) eller t-butylsulfinyll (t-Bu-S(O)-); karbamat-dannende grupper så som benzyloksykarbonyl, p-klorbenzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, 2-nitrobenzyloksykarbonyl, p-brombenzyloksykarbonyl, 3,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 2,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 4-metoksybenzyloksykarbonyl, 2-nitro-4,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,4,5-trimetoksybenzyloksykarbonyl, 1-(p-bifenyl)-1-metyletoksykarbonyl, dimetyl-3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, benzhydryloksykarbonyl, t-butylloksykarbonyl, diisopropylmetoksykarbonyl, isopropylloksykarbonyl, etoksykarbonyl, metoksykarbonyl, allyloksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, fenoksykarbonyl, 4-nitrofenoksykarbonyl, cyklopentylloksykarbonyl, adamantylloksykarbonyl, cykloheksylloksykarbonyl eller fenyltiokarbonyl; alkylgrupper så som benzyl, p-metoksybenzyl, trifenylmetyl eller benzyloksymetyl; p-metoksyfenyl; og silyl grupper så som trimetylsilyl. Foretrukne N-beskyttende grupper omfatter formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, t-butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, t-butylloksykarbonyl (Boc) og benzyloksykarbonyl (Cbz).

De følgende reaksjonsskjemaer vedrører oppfinnelsen kun i det omfang at de fører til forbindelser ifølge oppfinnelsen i henhold til beskrivelsen ovenfor og de vedlagte krav. Reaksjonsskjemaene omfatter også prosedyrer for å fremstille eksempelforbindelser som ikke faller innen rammen for oppfinnelsen.

Forbindelsene som beskrives heri, medregnet forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, kan fremstilles på diverse forskjellige måter. Som ikke-begrensede eksempel, kan forbindelsene fremstilles i henhold til skjema I utgående fra forbindelser med formel II (f.eks. n = 0 til 8), formel V ( $X_4$  kan for eksempel være O eller  $NR_A$ , hvor  $R_A$  har ovennevnte betydning og fortrinnsvis er H eller  $R_E$  som definert ovenfor, så som  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, 3- til 12-leddet karbocykus eller heterocykus,  $-C(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-C(O)N(R_S R'_S)$ ,  $-SO_2N(R_S R'_S)$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-8(O)N(R_S R'_S)$ , eller en egnet beskyttende gruppe så som Boc eller Fmoc), eller formel VIII (E kan for eksempel være 3- til 7-leddet karbocykus eller heterocykus og er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$ ), hvor A, B, D, Y, Z og  $R_A$  har betydningene som ble beskrevet ovenfor.

1,4-Diketonene II, V og VIII kan reduseres til 1,4-dioler ved bruk av fremgangsmåtene som skal beskrives i det følgende, og de dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler kan omvandles til dimesylatene III, VI eller IX, eller alternativt til ditriflater, ditosylater eller dihalogenider ved bruk av fremgangsmåtene som skal beskrives i det følgende. Dimesylatene III, VI og IX, ditriflater, ditosylater eller dihalogenider kan omsettes med et amin, medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroaryl aminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under betingelsene

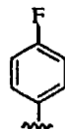
som skal beskrives i det følgende, for å gi produktene.  $L_1$  og  $L_2$  kan lett innføres i formlene II, V og VIII, slik fagmannen innen faget vil forstå i lys av foreliggende beskrivelse. Likeledes kan  $D-L_3-NH_2$  brukes i stedet for  $D-NH_2$ , slik fagmannen vil forstå.



Skjema I

Som et ytterligere ikke-begrensede eksempel, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema II. 1,4-Diketoner så som formel IV kan fremstilles ved bruk av kjente metoder (jfr. Nevar, et al., *Synthesis*: 1259-1262 (2000)), så som omsetning av  $\alpha$ -bromketoner så som formel II med metylketoner så som formel III i nærvær av en egnet Lewis-syre så som  $ZnCl_2$  eller  $Ti(OiPr)_4$ . 1,4-Diketonene IV kan reduseres til 1,4-diolene så som V ved innvirkning av  $NaBH_4$ ,  $LiAlH_4$  eller DIBAL. Alternativt kan enantioselektiv reduksjon av 1,4-diketoner så som formel IV oppnås analogt med rapporterte metoder (jfr. Chong, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 6: 409-418 (1995), Li, et al., *Tetrahedron* 63: 8046-8053 (2007), Aldous, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 11: 2455-2462 (2000), Masui, et al., *Synlett*: 273-274 (1997), Jing, et al., *Adv. Synth. Catal.* 347: 1193-1197 (2005), Sato, et al., *Synthesis*: 1434-1438 (2004)), så som reduksjon med (-) eller (+)-diisopinocampheylklorboran (DIP-klorid), med boran og en oxazaborolidinkatalysator, eller med asymmetrisk hydrogenaering i nærvær av en egnet ruthenium (II)-katalysator, så som  $[RuCl_2\{(R)-BINAP\}\{(R,R)-DPEN\}]$  (BINAP=2,2'-bis(diarylfosfino)-1,1'-binaftyl; cDPEN=1,2-difenyletylendiamin). De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omsettes med metansulfonylchlorid for å gi dimesylatet med formel VI. Alternativt kan formel V omvandles til et ditriflat eller ditosylat ved innvirkning av p-toluensulfonylchlorid eller triflatsyreanhydrid, eller til et dihalogenid så som et dibromid eller diklorid ved innvirkning av  $PPh_3$  i nærvær av  $CCl_4$  eller  $CBr_4$ , eller ved innvirkning av  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$  eller  $PBr_3$ . Dimesylatet, ditriflatet, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin, så som 4-fluoranilin (slik som det vises for illustrasjon på skjema II), med eller uten et løsemiddel så som DMF ved fra romtemperatur til  $100^\circ C$ , for å gi pyrrolidinen med formel VII. I tillegg til 4-fluoranilin, kan alternative aminer omsettes med et dimesylat med formel VI, medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin. Dinitroet med formel VII kan reduseres til et diamino med formel VIII ved bruk av Fe i nærvær av  $NH_4Cl$ , HCl eller eddiksyre, eller ved behandling med et hydridreduksjonsmiddel, så som natriumborhydrid (med eller uten tilsetning av et overgangsmetallsalt, så som  $BiCl_3$ ,  $SbCl_3$ ,  $NiCl_2$ ,  $Cu_2Cl_2$  eller  $CoCl_2$ ) i et løsemiddel så som etanol eller THF. Alternativt kan formel VII reduseres til produktet med formel VIII ved hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinumkatalysator eller

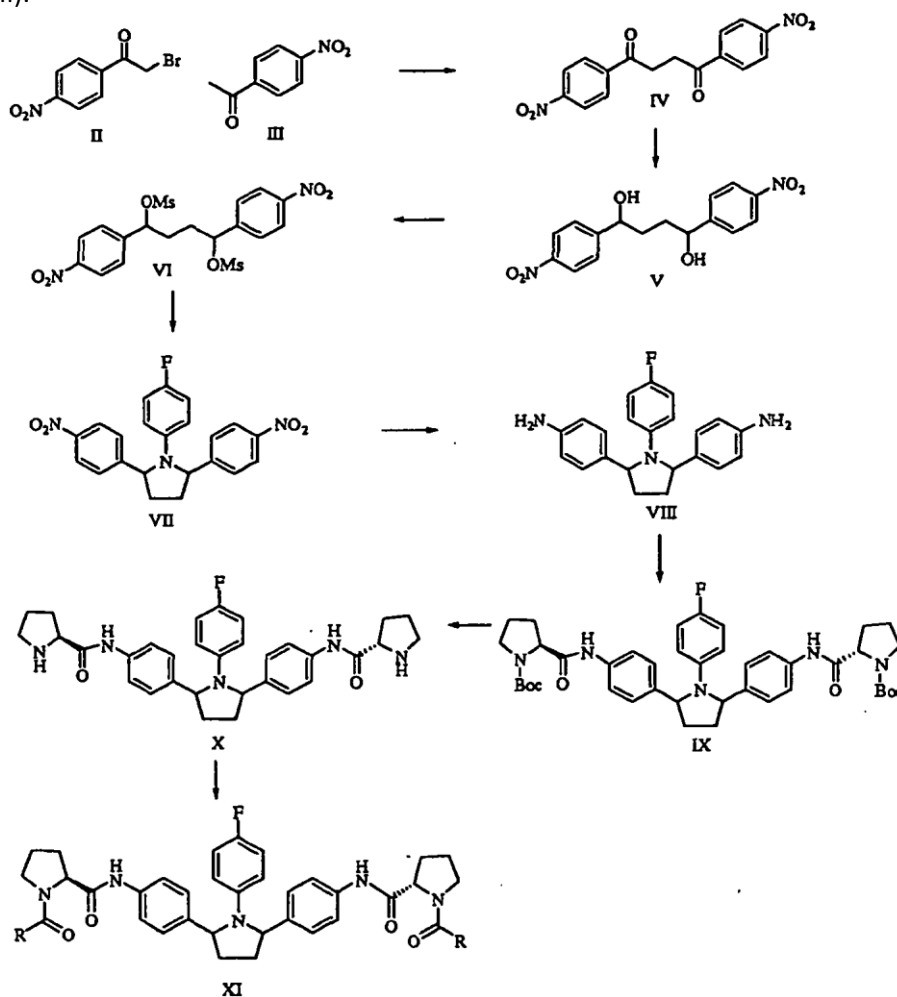
- Raney-nikkel. Diaminet med formel VIII kan omsettes med en på egnet måte beskyttet prolinsyre (Boc vises, selv om også Cbz, Troc eller Fmoc kan brukes) i nærvær av et peptidkoblingsmiddel, så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin, for å gi formel IX. Fjerning av Boc-beskyttelsesgruppene for å gi X kan oppnås ved behandling med en syre, så som TFA, HCl eller maursyre. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved kobling av formel X med en fritt valgt syre ved bruk av standard peptidkoblingsmidlene og betingelsene som ble beskrevet ovenfor. Alternativt kan diaminet VIII omsettes med et N-substituert prolin i nærvær av et peptidkoblingsmiddel så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T<sub>3</sub>P eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin, for å direkte gi forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (formel XI).



i hver formel på skjema II kan erstattes med



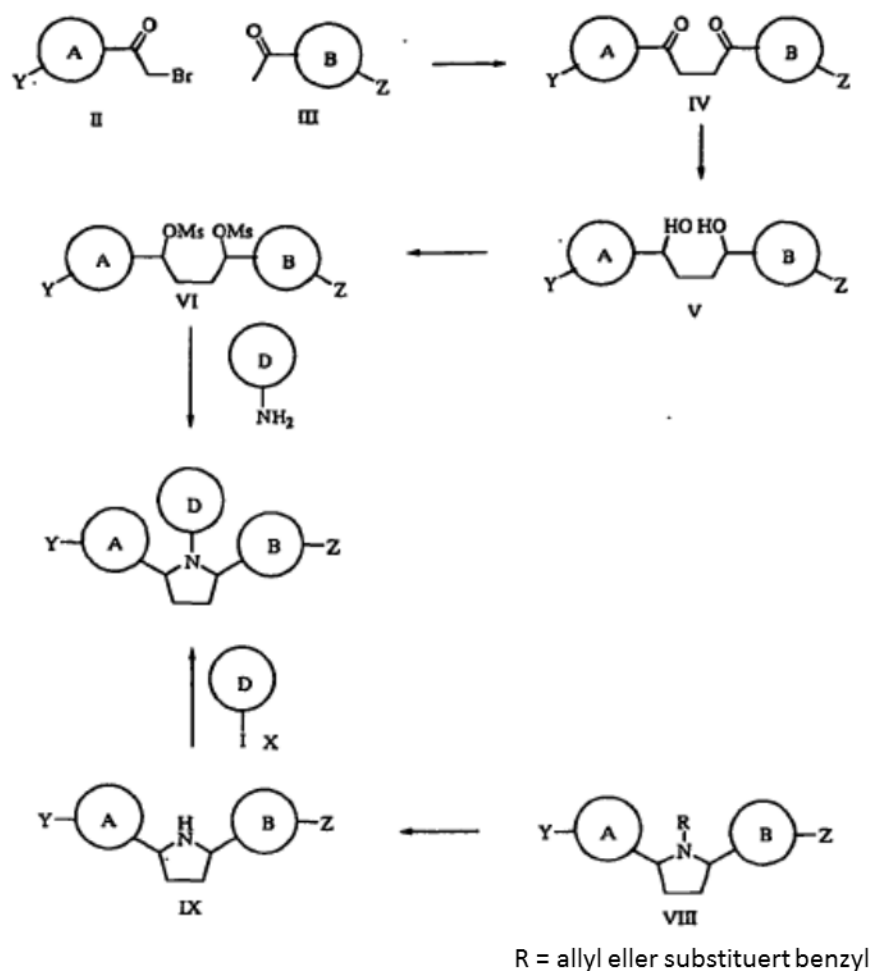
- 15 hvor D har den ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten som beskrives på skjema II (medregnet fremstilling av forbindelse XI direkte fra forbindelse VIII).



Skjema II

Som enda et ikke-begrensende eksempel, kan forbindelsene som beskrives heri fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema III, hvor A, B, D, Y og Z er slik som det ble beskrevet ovenfor, ved bruk av betingelser som ligner hva som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av IV på skjema II. På lignende måte kan det dannede 1,4-diketon IV reduseres til 1,4-  
5 diolene V ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema II. De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omvandles til dimesylatet VI eller alternativt til et ditriflat, ditosylat eller dihalogenid ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor. Dimesylatet VI, ditriflatet, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin, medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin,  
10 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under betingelsene som ble beskrevet ovenfor, for å gi forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Alternativt kan forbindelser så som VIII, hvor R er en gruppe så som allyl, 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, behandles med reagensmidler som er nyttige for fjerning av R-gruppen (rhodiumkatalysator så som  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$  for R = allyl, behandling med en syre så som TFA eller HCl for R =  
15 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, hydrogenolyse med en Pd-katalysator for R = substituert benzyl) for å generere forbindelser så som IX. Aminet IX kan omsettes med et arylhalogenid eller triflat så som X (jodid vises som illustrasjon) ved bruk av Buchwald-Hartwig-reaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator (så som  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  eller  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) og en fosfinligand (så som trifenyfosfin eller XantPhos) og en base (så som natrium bis(trimetylsilyl)amid, kalium-tert-butoksid eller  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) for å gi  
20 produktene.

Alternativt kan forbindelsene erholdes ved omsetning av IX med et aldehyd eller keton via reduktiv aminering i nærvær av et hydridereduksjonsmiddel, så som natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid (med eller uten tilsetning av en syre, så som eddiksyre) i et løsemiddel så som etanol, toluen, THF eller diklormetan. Alternativt kan den reduktive aminering utføres ved bruk av  
25 hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinkatalysator eller Raney-nikkel. Alternativt kan aminet IX omsettes med elektrofile reagensmidler, så som alkylhalogenider, eller med arylelektrofiler (egnet er elektroneficient aryl- og heteroarylhalogenider og triflater) via nukleofile aromatiske substitusjonsreaksjoner for å gi produktforbindelsene.



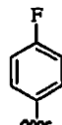
Skjema III

- Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel, kan forbindelsene fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema IV, hvor  $X_5$  i formel II og formel III
- 5 representerer et halogen (f.eks. Cl, Br eller F) eller en nitrogruppe. 1,4-Diketonene så som IV kan fremstilles ved bruk av kjente metoder som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av IV for skjema II. 1,4-Diketonene IV kan reduseres til 1,4-dioler så som V ved innvirkning av  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  eller DIBAL. Alternativt kan enantioselektiv reduksjon av 1,4-diketone så som IV oppnås ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av V for skjema II. De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omsettes med metansulfonylchlorid for å gi dimesylatet VI. Alternativt kan V omvandles til et ditriflat eller ditosylat ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema II. Dimesylatet, ditriflatet, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituterte benzylaminer eller allylamine for å gi VII. Når  $X_5$  i formel VII er nitro, kan nitrogruppene reduseres til tetraaminoproduktet IX ved bruk av Fe i nærvær av  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , HCl eller eddiksyre, eller med et hydridreduksjonsmiddel, så som natriumborhydrid (med eller uten tilsetning av et overgangsmetallsalt, så som  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  eller  $\text{CoCl}_2$ ) i et løsemiddel så som etanol eller THF. Alternativt kan VII ( $X_5 = \text{nitro}$ ) reduseres til produktet IX ved hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinkatalysator eller Raney-nikkel. Alternativt kan forbindelser VII hvor  $X_5 = \text{halogen}$  omsettes med ammonia (R = H) eller et amin som bærer en egnet beskyttende gruppe (R = substituert benzyl så som 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl eller R = allyl). De dannede produkter VIII kan behandles med et reagensmiddel som er nyttig for fjerning av den R-beskyttende gruppe (rhodiumkatalysator så som  $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$  for R = allyl, behandling med en syre så som TFA eller HCl for R = 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, hydrogenolyse med en Pd-katalysator for R = substituert
- 10
- 15
- 20
- 25

benzyl) for å gi produktet IX. Formel IX kan omsettes med en på egnet måte beskyttet prolinsyre (Boc vises, selv om også Cbz, Troc eller Fmoc kan brukes) i nærvær av et peptidkoblingsmiddel, så som EDAC/HOBt, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase, så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin, eller trietylamin, for å gi X

5 som en blanding av amidproduktene. Omvandling til benzimidazolforbindelsen XI kan oppnås ved å varme opp X i eddiksyre (50-100°C). Alternativt kan XI fremstilles ved omsetning av IX med et aldehyd, fulgt av behandling med et oksidasjonsmiddel, så som Cu(OAc)<sub>2</sub> eller MnO<sub>2</sub> (jfr. Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 16: 6965-6975 (2008)). Etter fjerning av Boc-beskyttelsesgruppene fra XI (oppnås ved

10 behandling med en syre, så som TFA, HCl eller maursyre), kan forbindelsene fremstilles ved kobling av det dannede diamin XII med en fritt valgt syre ved bruk av standard peptidkoblingsmidler og betingelser som ble beskrevet ovenfor for skjema II.

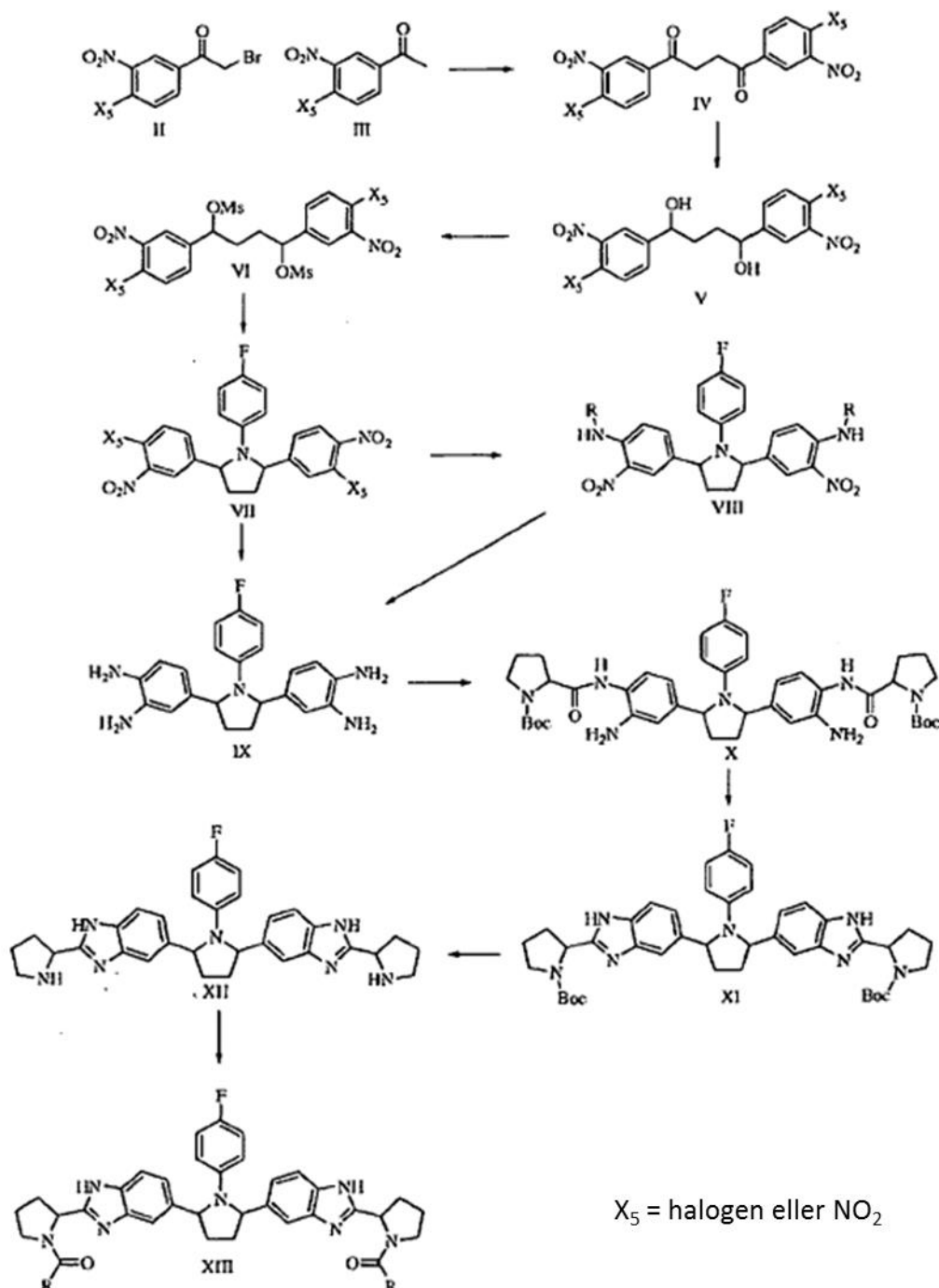


i hver formel på skjema IV kan erstattes med



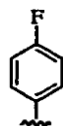
15 hvor D har den ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten som beskrives på skjema IV.





Skjema IV

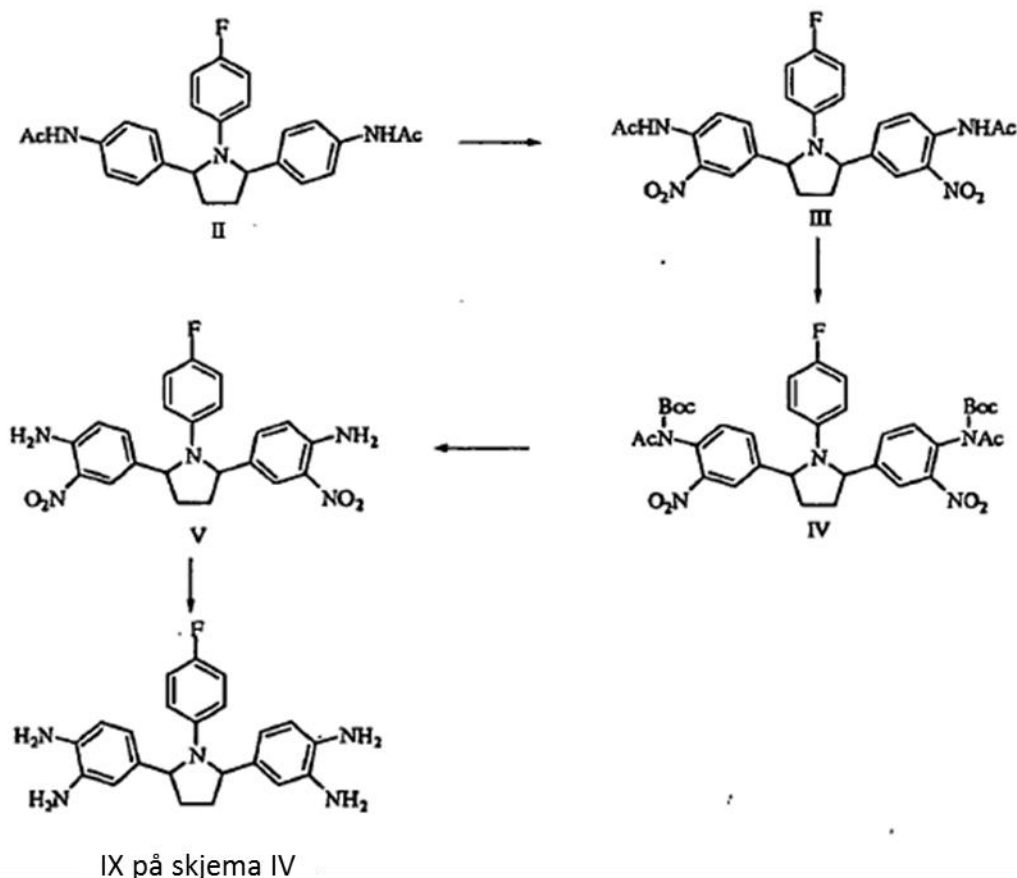
- Alternativt kan IX på skjema IV fremstilles fra en forbindelse med formel II slik som det vises på skjema V. Forbindelse VIII fra skjema II kan behandles med et acyleringsmiddel så som acetylklorid eller eddiksyreanhydrid for å gi forbindelse II (skjema V). Nitring av forbindelse II for å gi III kan oppnås ved bruk av kjente metoder, så som behandling med salpetersyre eller kaliumnitrat i nærvær av en syre så som svovelsyre, eller behandling med NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>. Fjerning av acetamid-beskyttelsesgruppen kan oppnås ved behandling med Boc-anhydrid i nærvær av DMAP for å gi IV, fulgt av sekvensiell behandling av IV med hydroksid (så som NaOH, KOH eller LiOH) for å fjerne acetylgruppen, og en sterk syre så som TFA eller HCl for å fjerne Boc-beskyttelsesgruppen. Nitrogruppene i V kan reduseres til aminogrupeer ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema IV.



i hver formel på skjema V kan erstattes med



hvor D har den ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten som beskrives på skjema V.



5

## Skjema V

Som enda et ikke-begrensende eksempel, kan forbindelsene fremstilles utgående fra forbindelser med formel II slik som det vises på skjema VI, hvor A, B, D, Y, og Z er slik som det ble beskrevet ovenfor. En 1,4-diketonforbindelse med formel II (fremstilt slik som det beskrives på skjema III) kan omsettes med et amin, medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under syrekatalyserte betingelser, så som eddiksyre, TFA, maursyre eller HCl, for å gi produktforbindelsene.

15



## Skjema VI

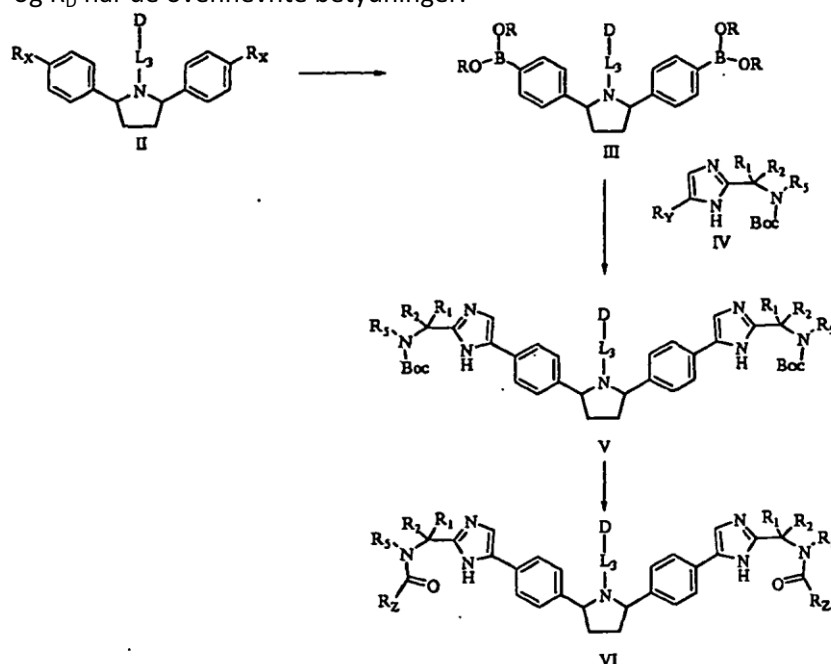
Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles fra en forbindelse med formel II slik som det vises på skjema VII. En forbindelse med formel II hvor  $R_x$  er et halogen, så som brom, klor eller jod, eller et triflat eller et nonafat, kan omvandles til en borsyre eller en ester så som formel III, hvor R er hydrogen, metyl, etyl eller en cyklisk pinakolater. For eksempel kan en forbindelse med formel II omvandles til en forbindelse med formel III ved behandling med pinakolboran i nærvær av en katalysator så som for eksempel tris(dibenzylidinaeton)-palladium (0) og en ligand så som for eksempel tri-*t*-butylfosfin, i løsemidler så som for eksempel

20

tetrahydrofuran, dioksan eller toluen, ved temperaturer i området fra romtemperatur til ca. 130°C. Alternativt kan forbindelse II omsettes med bis(pinakolato)dibor i nærvær av en katalysator så som for eksempel Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, USA), diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]-palladium (II)diklormetan-addukt, eller palladiumacetat i nærvær av en ligand så som for eksempel 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl (XPhos), og en base så som for eksempel kaliumacetat i løsemidler så som for eksempel toluen, dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid, ved temperaturer fra ca. 60 til ca. 130°C for å gi forbindelse III. Alternativt kan en forbindelse med formel II omsettes med et organolitiumreagensmiddel, så som n-BuLi, sec-BuLi eller t-BuLi, fulgt av omsetning med trimetylborat eller trietylborat, for å gi en forbindelse med formel III.

En forbindelse med formel III på skjema VII kan kobles med en forbindelse med formel IV, hvor R<sub>Y</sub> er et halogen så som brom, klor eller jod, under Suzuki-reaksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel V. Slike betingelser omfatter for eksempel bruk av en palladiumkatalysator så som for eksempel tris(dibenzylidineton)palladium (0), palladiumacetat, bis(trifenylfosfin)palladium (II)klorid, tetrakis-(trifenylfosfin)palladium eller diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II)diklormetan-addukt; base så som for eksempel kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kalium-t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat eller cesiumfluorid; og løsemiddel så som for eksempel toluen, etanol, vann eller tetrahydrofuran, eller blandinger derav, oppvarmet til et temperaturområde fra ca. 40 til ca. 130°C.

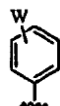
Fjerning av Boc-beskyttelsesgruppen fra V kan oppnås ved behandling med en syre, så som TFA, HCl eller maursyre. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse så som VI kan fremstilles ved å koble sammen de dannede amino orbindelser med en fritt valgt syre, ved bruk av standard peptidkoblingsmidler, så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin. Hver R<sub>Z</sub> er uavhengig -L<sub>Y'</sub>-M'-R<sub>D</sub> (f.eks. -L<sub>Y'</sub>-N(R<sub>B''</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>), og D, L<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, L<sub>Y</sub>, R<sub>B''</sub>, L<sub>S</sub>, R<sub>E</sub>, L<sub>Y'</sub>, M' og R<sub>D</sub> har de ovennevnte betydninger.



Skjema VII

Som et ytterligere ikke-begrensede eksempel kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til skjema VIII utgående fra forbindelsen med formel II, i det man først spalter diolen på oksidativ måte, fulgt av påfølgende sur hydrolyse av acetonidet. Dette dialdehyd-mellomprodukt behandles deretter med et arylboronat eller arylborsyre (forbindelse IV hvor A og Y har de tidligere angitte betydninger, eller forbindelse VII) og anilin III (hvor W er R<sub>M</sub> og R<sub>M</sub> har den ovennevnte betydning), hvilket fører til dannelse av henholdsvis formel V eller formel VIII. Formel V kan derivatiseres ved å deprotonere hydroksylgruppene med en sterk base så som natriumhydrid,

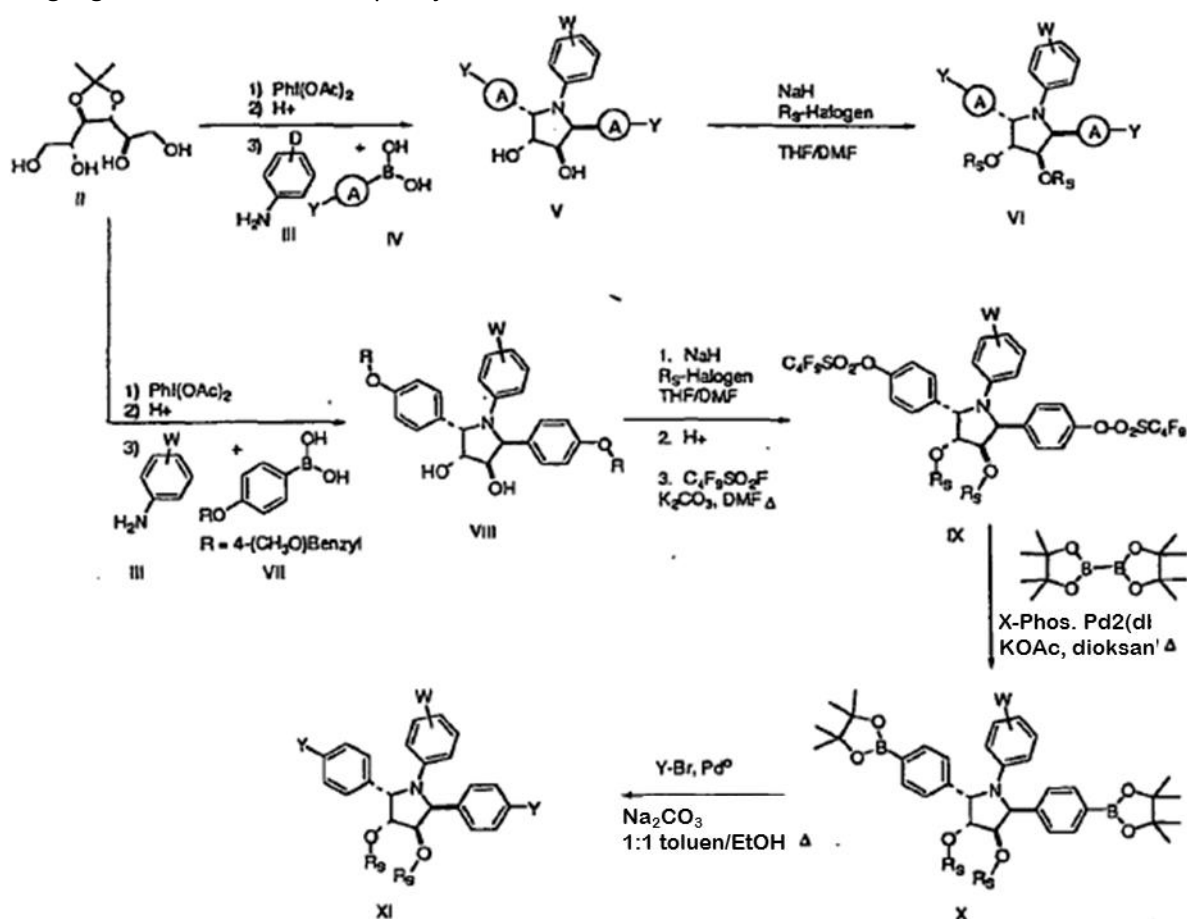
- butyllitium eller kaliumhydrid, fulgt av alkylering med  $R_5$ -halogen. Alternativt kan formel VIII deprotoneres med en sterk base (f.eks. natriumhydrid) og alkyleres med  $R_5$ -halogen også, fulgt av sur hydrolyse av fenol-beskyttelsesgruppene. Sulfonyleringen av fenolene med nonafluorbutylsulfonylfluorid i nærvær av et nøytralisasjonsmiddel så som kaliumkarbonat i et polart aprotisk løsemiddel så som DMF, fulgt av oppvarming, gir en forbindelse med formel IX. Boratet med formel X fremstilles ved å varme opp formel IX med bis(pinakolato)dibor i nærvær av X-phos og en palladiumkatalysator så som  $Pd_2(dba)_3$  og en base så som kaliumacetat, i et organisk løsemiddel så som dioksan. Formel X derivatiseres ytterligere til sluttproduktet ved å varme opp et egnet substituert heteroarylhalogenid i nærvær av en palladiumkatalysator så som  $PdCl_2(dppf)$  i nærvær av en base så som natriumkarbonat i en blanding av toluen og etanol.  $R_5$  har den ovennevnte betydning,



i hver formel på skjema VIII kan erstattes med



- 15 hvor D har den ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten som beskrives på skjema VIII.



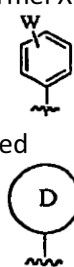
Skjema VIII

- 20 Som enda et ikke-begrensende eksempel, kan forbindelsene fremstilles i henhold til skjema IX utgående fra forbindelsene med formel II og formel III. Karboksylsyre med formel III aktiveres for kobling ved bruk av reagensmidler så som isobutylklorformiat, DCC, EDAC eller HATU i nærvær av en organisk base, så som diisopropyletylamin. Etter aktiveringen, tilsettes dianilin med formel II til reaksjonsblandingen, med isolasjon av et amidmellomprodukt, som varmes opp i eddiksyre, fortrinnsvis

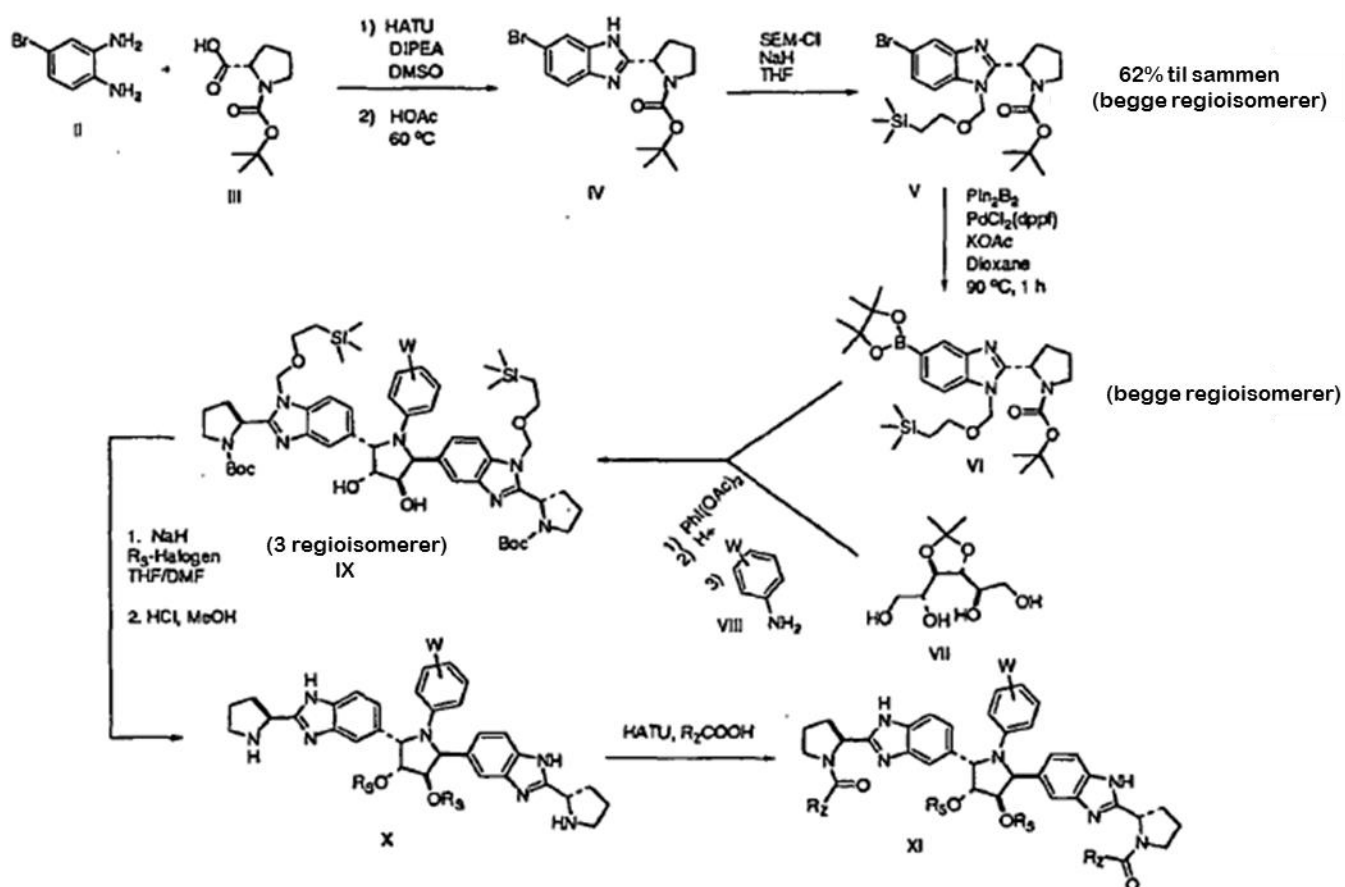
til 60°C, for å gi forbindelsen med formel IV. Benzimidazolen med formel IV behandles med SEM-Cl i nærvær av en base i et aprotisk løsemiddel så som THF, hvilket gir to beskyttede benzimidazolregioisomerer V. Boratestere VI fremstilles ved å varme opp formel V med bis(pinakolato)-dibor i nærvær av en palladiumkatalysator så som PdCl<sub>2</sub>(dppf), X-Phos, og en base så som kaliumacetat, i et organisk løsemiddel så som dioksan. Oppvarming gir begge benzimidazol-regioisomerer VI. Diolen VII spaltes på oksidativ måte, fulgt av påfølgende sur hydrolyse av acetonidet. Dette dialdehyd-mellomprodukt behandles deretter med et arylborat VI og anilin VIII (hvor W er R<sub>M</sub> og R<sub>M</sub> har den ovennevnte betydning), hvilket fører til dannelse av de 3 benzimidazol-regioisomerer med formel IX. Formel X fremstilles ved deprotonering av hydroksylgruppene med en sterk base så som natriumhydrid, butyllitium eller kaliumhydride, fulgt av alkylering med R<sub>5</sub>-halogen, fulgt av sur hydrolyse av pyrrolidinet og benzimidazol-beskyttelsesgruppene, fortrinnsvis ved behandling med mineralsyre, så som saltsyre, i et alkoholsk løsemiddel så som metanol. Karboksylsyren R<sub>Z</sub>-COOH aktiveres for kobling ved bruk av reagensmidler så som isobutylklorformiat, DCC, EDAC eller HATU i nærvær av en organisk base, så som diisopropyletylamin. Etter aktivering, tilsettes formel X til reaksjonsblandingen, og formel XI isoleres.

15

i hver formel på skjema IX kan erstattes med



hvor D har den ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til fremgangsmåten som beskrives på skjema IX.

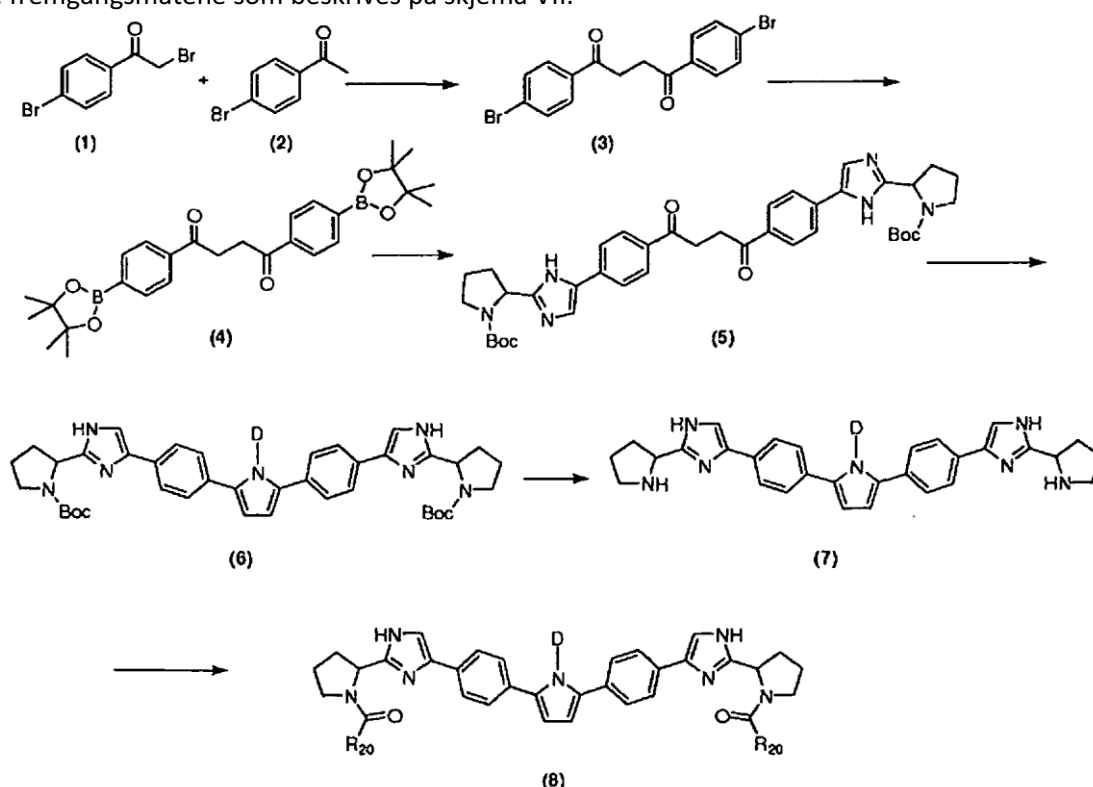


20

Skjema IX

Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (8), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema X.

Bromalkylketonet (1) kan omsettes med et arylalkylketon (2) ved bruk av Lewis-syre-medierte betingelser, slik som det ble beskrevet ovenfor på skjema II, for å gi diaryldiketonet (3). Diketonet (3) kan omvandles til bisboratet (4) ved omsetning med bis(pinakolato)diboran i nærvær av en base så som kaliumacetat, en katalysator så som  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ , i et løsemiddel så som DMSO, dimetoksyetan eller dioksan, under oppvarming til mellom 60-100°C. Bisborat (4) kan omvandles til mellomproduktet (5) ved Suzuki-reaksjon ved bruk av, på analog måte, Suzuki-betingelsene som beskrives på skjema VII. Mellomproduktet (5) kan omvandles til (6) ved omsetning med et amin  $D-NH_2$  under analoge betingelser som hva som ble beskrevet for skjema VI. For eksempel kan omsetning av (5) med  $D-NH_2$  i nærvær av en syre så som, men ikke begrenset til, TFA, i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, toluen, og med oppvarming til 110°C, gi mellomprodukter med den generelle struktur (6). Forbindelser (6) kan omvandles til forbindelser med den generelle formel (7) og deretter (8) ved bruk av, på analog måte, fremgangsmåtene som beskrives på skjema VII.

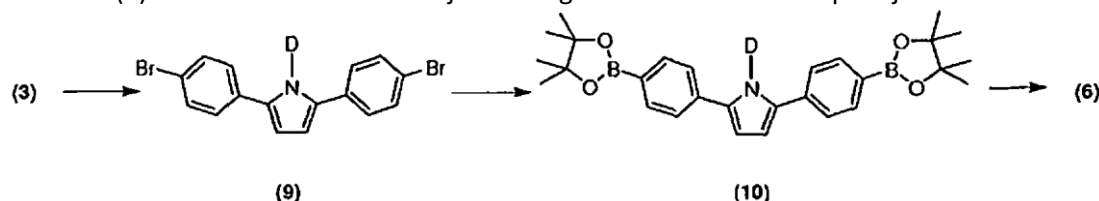


15

Skjema X

Mellomproduktene (6) kan også fremstilles ved bruk av ruten avbildet på skjema XI. Mellomproduktet (3) kan omsettes med et amin  $D-NH_2$  ved bruk av, på analog måte, betingelsene som beskrives på skjemaene VI og X, for å gi mellomproduktene (9), som kan omvandles til (10) ved bruk av, analogt, betingelser slik som hva som ble beskrevet ovenfor på skjema X; og (10) kan i sin tur omvandles til forbindelser (6) ved bruk av Suzuki-reaksjonsbetingelsene som beskrives på skjema VII.

20



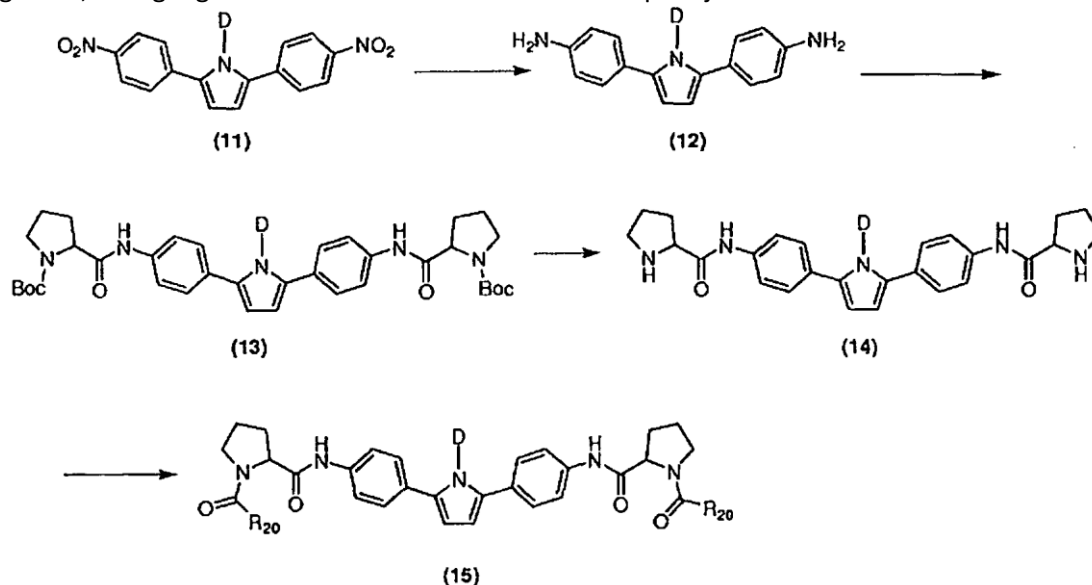
Skjema XI

Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (15), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XII.

Forbindelser (11) kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene for å omvandle (3) til (9), ved bruk av

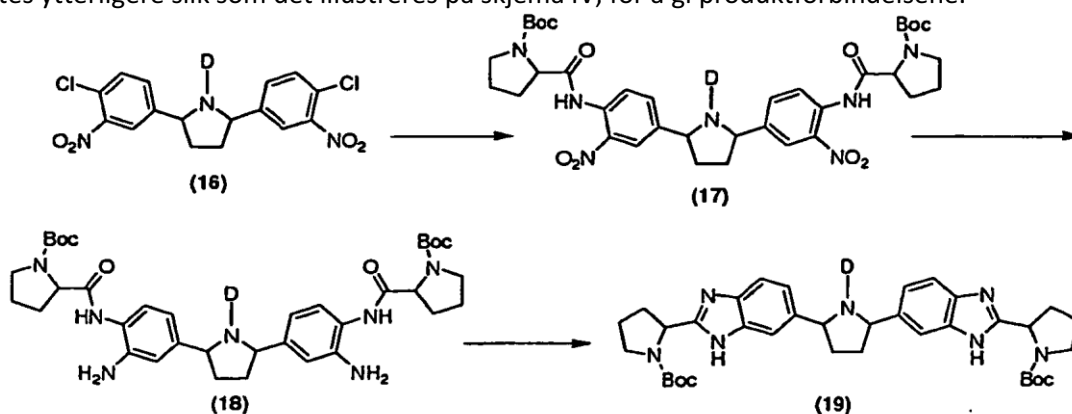
25

generelle betingelser som beskrives på skjema VI, så som ved å omsette et passende nitrofenyldiketon med et amine D-NH<sub>2</sub> under oppvarming i eddiksyre til en temperatur rundt ca. 70°C. Forbindelsene (11) kan omvandles til (12) ved bruk av reduksjonsbetingelsene som beskrives på skjema II. Forbindelser (12) kan omvandles sekvensielt til forbindelser med de generelle formler (13), (14) og (15) ved bruk av, på analog måte, fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor på skjema II.



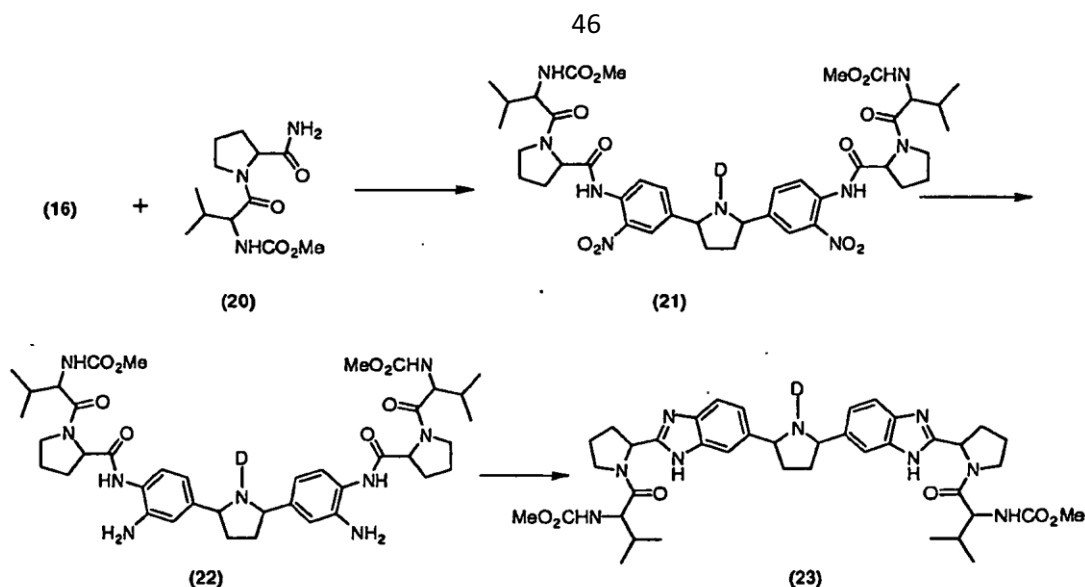
Skjema XII

Forbindelser med den generelle formel (19), hvor D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIII. Forbindelser med den generelle formel (16) kan omvandles til forbindelser med den generelle formel (17) ved bruk av en Buchwald-reaksjon med tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboxylat. Denne Buchwald-reaksjon kan utføres i nærvær av en base (f.eks. cesiumkarbonat), en palladiumkatalysator (f.eks. tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)), en fosfinligand (f.eks. 4,5-bis(difenyfosfino)-9,9-dimetylsanten) i et løsemiddel så som dioksan, under oppvarming til rundt 80-120°C. Mellomproduktet (17) kan reduseres til (18) og cycliseres til (19) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble generelt beskrevet på skjema IV. Forbindelser (19) kan omsettes ytterligere slik som det illustreres på skjema IV, for å gi produktforbindelsene.



Skjema XIII

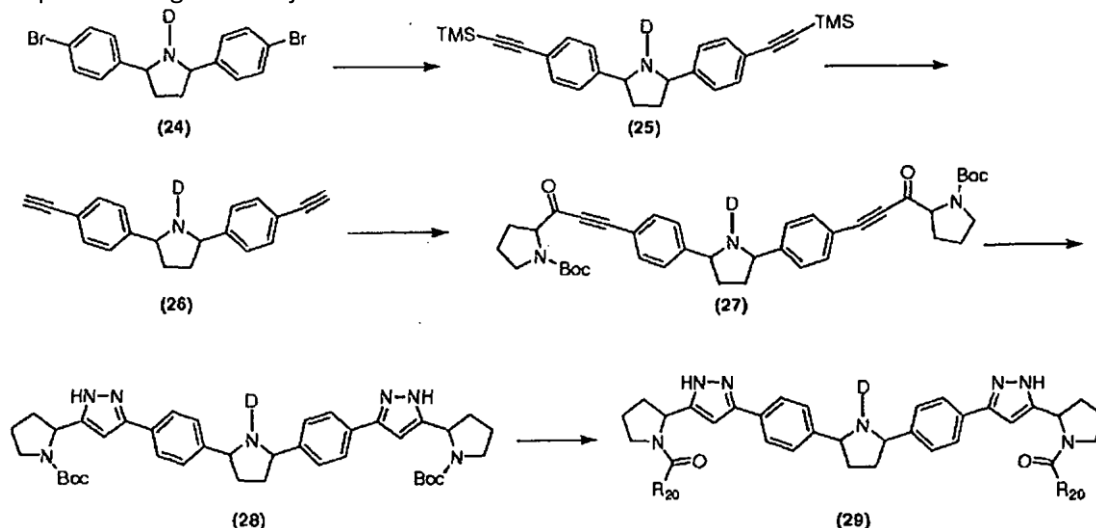
Forbindelser med den generelle formel (23), hvor D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIV. Forbindelser (16) kan omsettes med forbindelse (20) ved bruk av en Buchwald-reaksjon slik som det ble beskrevet generelt på skjema XIII, for å gi forbindelser (21). Forbindelser (21) kan reduseres til forbindelser (22) og cycliseres til (23) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble beskrevet generelt på de forutgående skjemaene.



Skjema XIV

Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (29), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XV.

- 5 Forbindelser med formel (24) kan omvandles til forbindelser med formel (25) (Sonogashira-reaksjon) ved omsetning med trimetylsilylacetylen, en palladiumkatalysator (f.eks. bis(trifenylfosfin)palladium(II)-klorid), en kobberkatalysator (f.eks. kobber(I)jodid), og en base (f.eks. trietylamin), hvor en aminbase også kan brukes som løsemiddel. Forbindelsene (25) kan desilyleres til forbindelser (26) ved omsetning med en fluoridkilde (f.eks. tetrabutylammoniumfluorid) i et løsemiddel så som THF. Forbindelser (26) kan omvandles til forbindelser (27) ved dannelse av dianionet av (26) med *n*-butyllitium og påfølgende omsetning med et Weinreb-amid (f.eks. *N*-(*tert*-butoksykarbonyl)-*L*-prolin-*N'*-metoksy-*N'*-metylamid). Denne omsetning kan utføres i et egnet løsemiddel så som THF eller dimetoksyetan. Forbindelser (27) kan omvandles til forbindelser (28) ved omsetning med hydrazin i et løsemiddel så som etanol. Forbindelsene (28) kan omvandles til forbindelser (29) ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet generelt på de forutgående skjemaene.
- 10
- 15



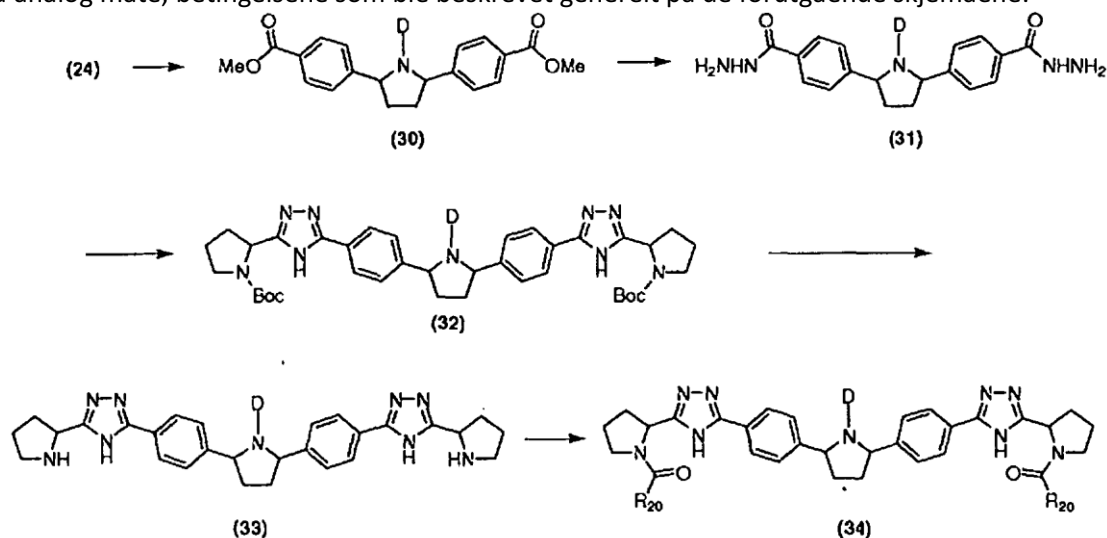
Skjema XV

Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (34), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XVI.

- 20 Forbindelser (24) kan omvandles til forbindelser (30) ved omsetning av (24) med CO(g) under trykk (ca. 60 psi) i nærvær av en palladiumkatalysator (f.eks. PdCl<sub>2</sub>(dppf)) i metanol som løsemiddel og under oppvarming til rundt 100°C. Forbindelser (30) kan omvandles til forbindelser (31) ved omsetning med hydrazin i et løsemiddel så som metanol under oppvarming til rundt 60-80°C. Forbindelser (31) kan omvandles til forbindelser (32) ved omsetning med *N*-Boc-2-cyano-pyrrolidin i nærvær av en base (f.eks.



kaliumkarbonat) i et løsemiddel så som butanol og under oppvarming til rundt 150°C under bestråling i en mikrobølgereaktor. Forbindelser (32) kan avbeskyttes til forbindelser (33) og acyleres til (34) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble beskrevet generelt på de forutgående skjemaene.



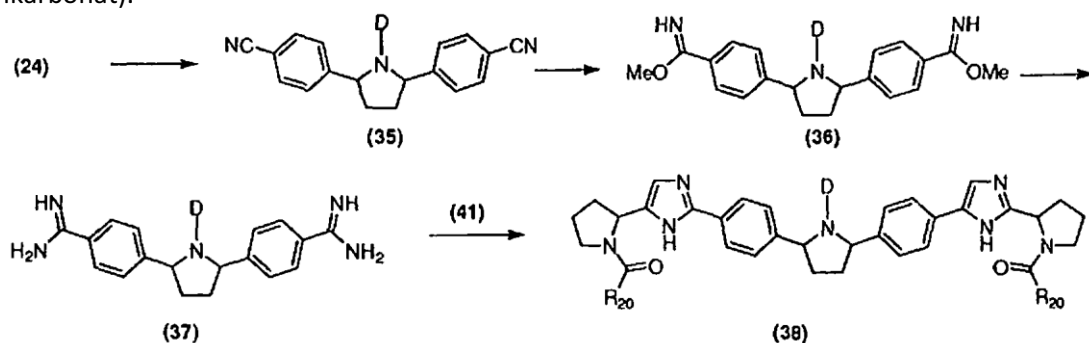
5

Skjema XVI

Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (38), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XVII.

Forbindelser med formel (24) kan omvandles til forbindelser (35) ved omsetning med CuCN i et løsemiddel så som DMF og under oppvarming til rundt 160°C med mikrobølgestråling. Forbindelser (35) kan omvandles til forbindelser (36) ved omsetning med HCl(g) i vannfri metanol ved 0°C under oppvarming til romtemperatur. Forbindelser (36) kan omvandles til forbindelser (37) ved omsetning med  $NH_3$ (g) i vannfri metanol avedt 0°C under oppvarming til romtemperatur. Forbindelser (37) kan omvandles til forbindelser (38) ved omsetning med (41) i THF i nærvær av en base (f.eks. kaliumkarbonat).

10

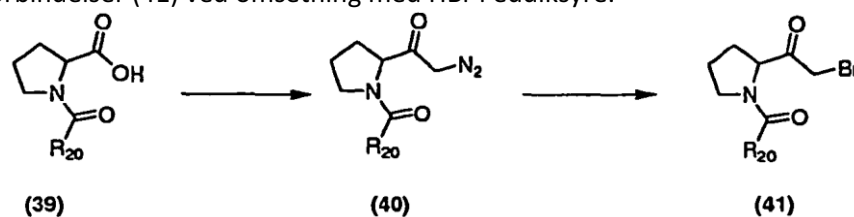


15

Skjema XVII

Forbindelser med formel (41), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ , kan fremstilles ved bruk av fremgangsmåtene på skjema XVIII. Forbindelser (39) kan omvandles til forbindelser (40) ved sekvensiell omsetning av (39) med isobutylklorformiat i THF ved 0°C fulgt av diazometan. Forbindelser (40) kan omvandles til forbindelser (41) ved omsetning med HBr i eddiksyre.

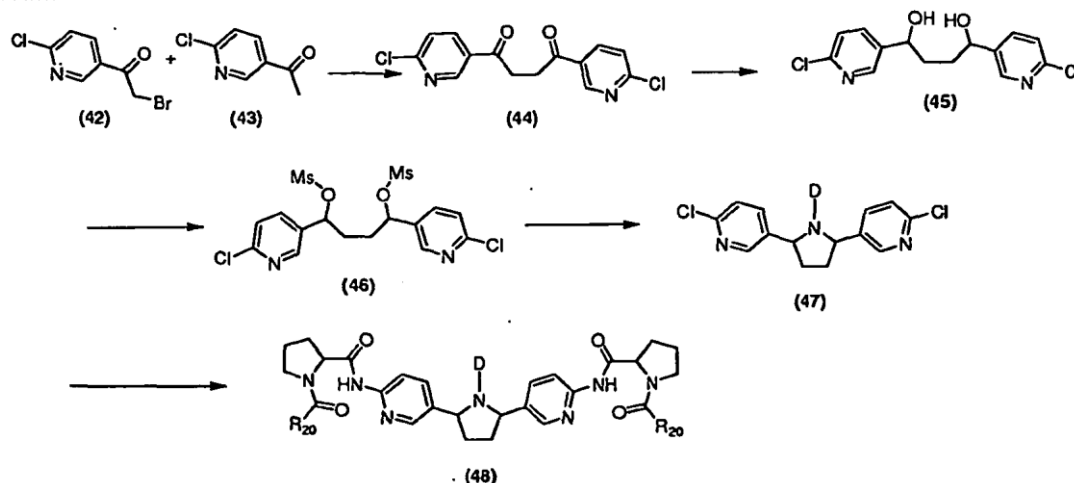
20



Skjema XVIII

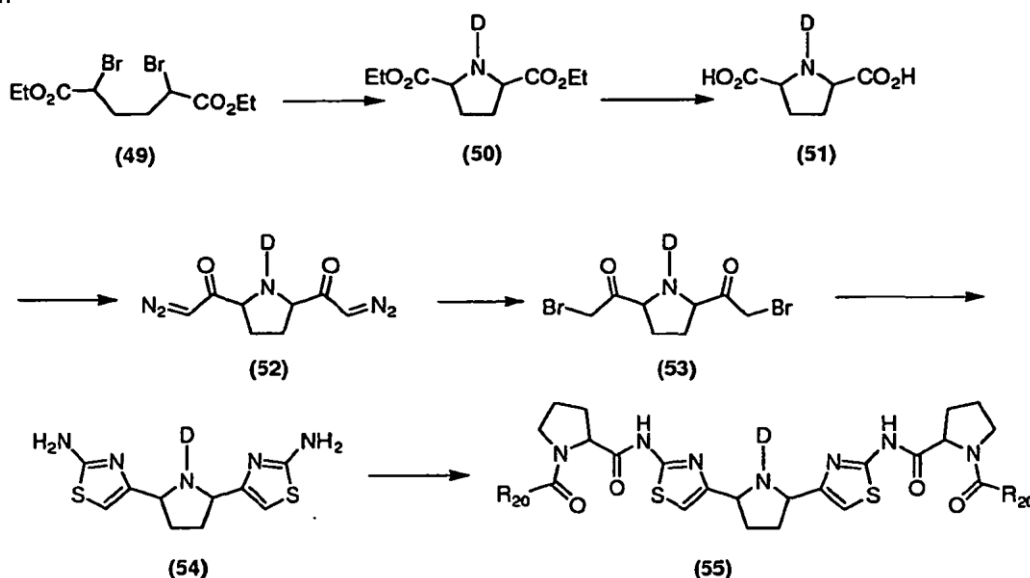
Forbindelser med den generelle formel (48), hvor  $R_{20}$  er  $-L_5'-M'-L_5''-R_D$  og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIX. Forbindelse (42) kan

omsettes med forbindelse (43) ved bruk av, på analog måte, de Lewis-syre-medierte betingelser som ble beskrevet ovenfor på skjema II, for å gi forbindelse (44). Forbindelse (44) kan omvandles sekvensielt til diolen (45), mesylatet (46) og det cycliske mellomprodukt (47) ved bruk av, på analog måte, betingelsene på skjema II. Forbindelser (47) kan omvandles til forbindelser (48) ved omsetning med (20) under Buchwald-betingelser så som dem som det ble henvist til på skjema XIV og som beskrives på skjema XIII.



Skjema XIX

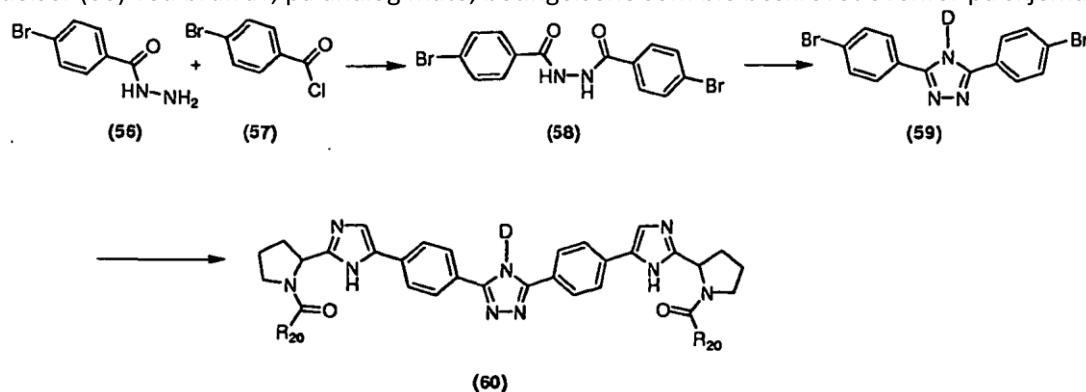
Forbindelser med den generelle formel (55), hvor R<sub>20</sub> iers -L<sub>5</sub>'-M'-L<sub>5</sub>''-R<sub>D</sub> og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XX. Dietyl-meso-2,5-dibromadipat (49) kan omsettes med et amin D-NH<sub>2</sub> i et løsemiddel så som THF, dioksan eller dimetoksyetan under oppvarming til 50-100°C for å gi forbindelser (50). Forbindelser (50) kan omvandles til (51) ved alkalisk hydrolyse med en base (f.eks. NaOH, KOH) i en blanding av alkohol (f.eks. metanol, etanol) og vann som løsemiddel. Forbindelser (51) kan omvandles til (52) ved omsetning først med oxalyklorid, og behandling av mellomproduktet syreklorid med diazometan ved 0°C. Forbindelser (52) kan omvandles til (53) ved omsetning med vandig HBr. Forbindelser (53) kan omvandles til forbindelser (54) ved omsetning med tiourea i etanol eller et lignende løsemiddel. Forbindelser (54) kan omvandles til forbindelser (55) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble beskrevet ovenfor på skjema II.



Skjema XX

Forbindelser med den generelle formel (60), hvor R<sub>20</sub> er -L<sub>5</sub>'-M'-L<sub>5</sub>''-R<sub>D</sub> og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXI. Forbindelse (56) kan omsettes med forbindelse (57) i pyridin under oppvarming til rundt 135°C for å danne forbindelse (58).

Forbindelse (58) kan omvandles til forbindelser (59) ved omsetning av et amin D-NH<sub>2</sub> med POCl<sub>3</sub> fulgt av tilsetning av (58) og oppvarming til ca. 200°C i 1,2-diklorbenzen. Forbindelser (59) kan omvandles til forbindelser (60) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble beskrevet ovenfor på skjema VII.

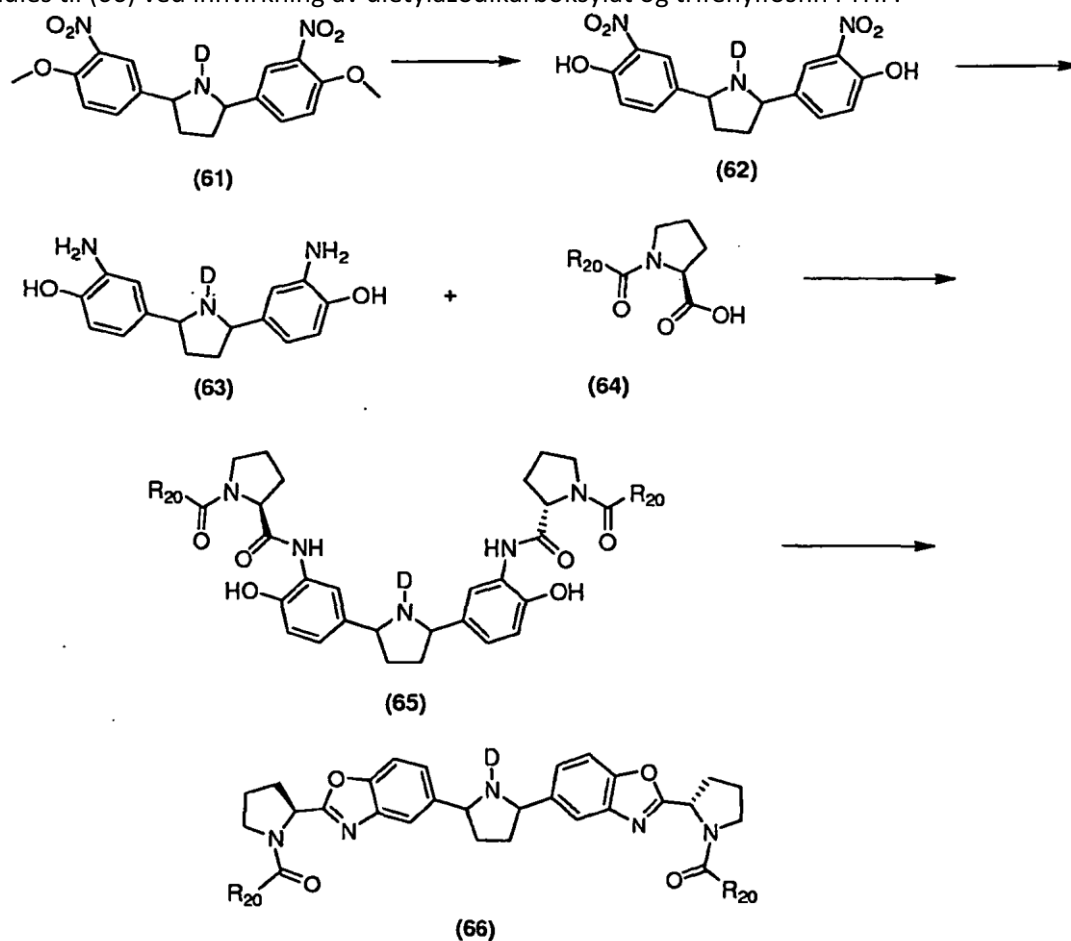


5

## Skjema XXI

Forbindelser med den generelle formel (66), hvor R<sub>20</sub> er -L<sub>5</sub>'-M'-L<sub>5</sub>"-R<sub>D</sub> og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXII. Forbindelser med den generelle formel (61) kan omsettes med borttribromid i diklormetan ved 0°C for å gi forbindelser (62), som kan underkastes hydrogeneringsbetingelser ved bruk av platinum(II)oksid for å gi forbindelser (63).

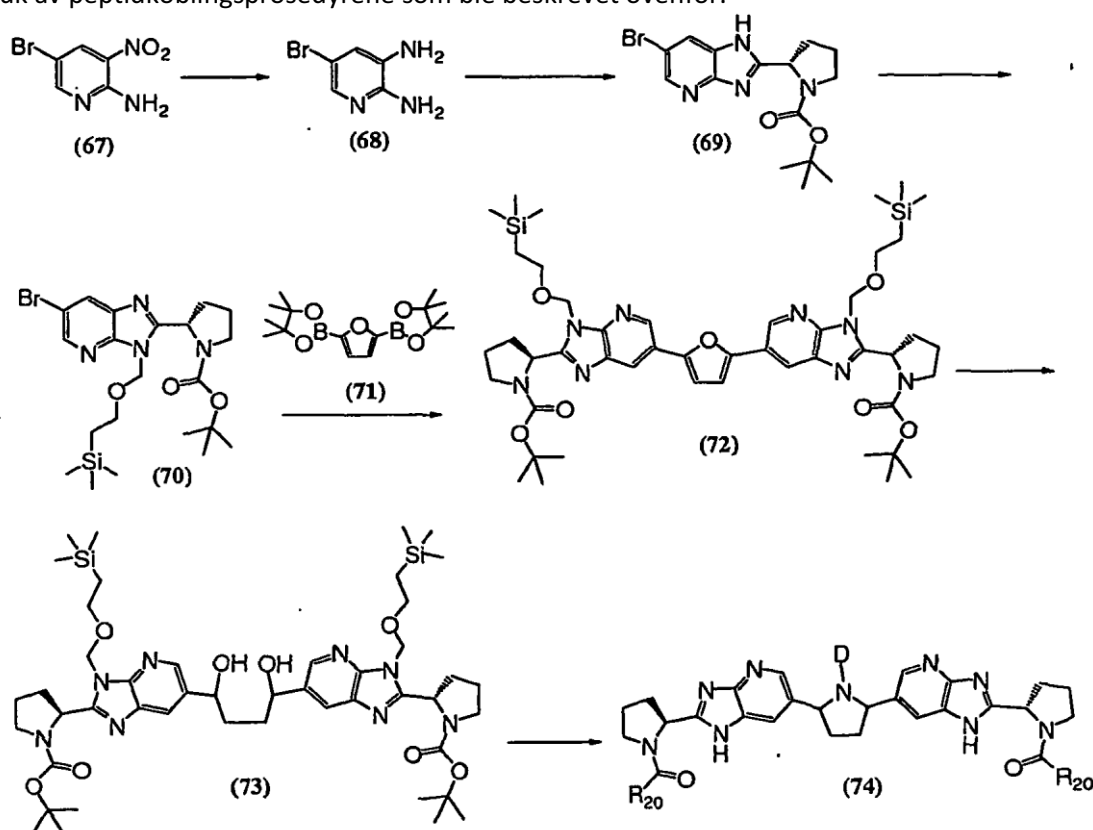
10 Kobling mellom forbindelser (63) og prolinderivater (64) kan utføres ved bruk av standard koblingsbetingelser slik som dem som ble beskrevet ovenfor, for å gi forbindelser (65), som kan omvandles til (66) ved innvirkning av dietylazodikarbonsyvat og trifenylofosfin i THF.



15

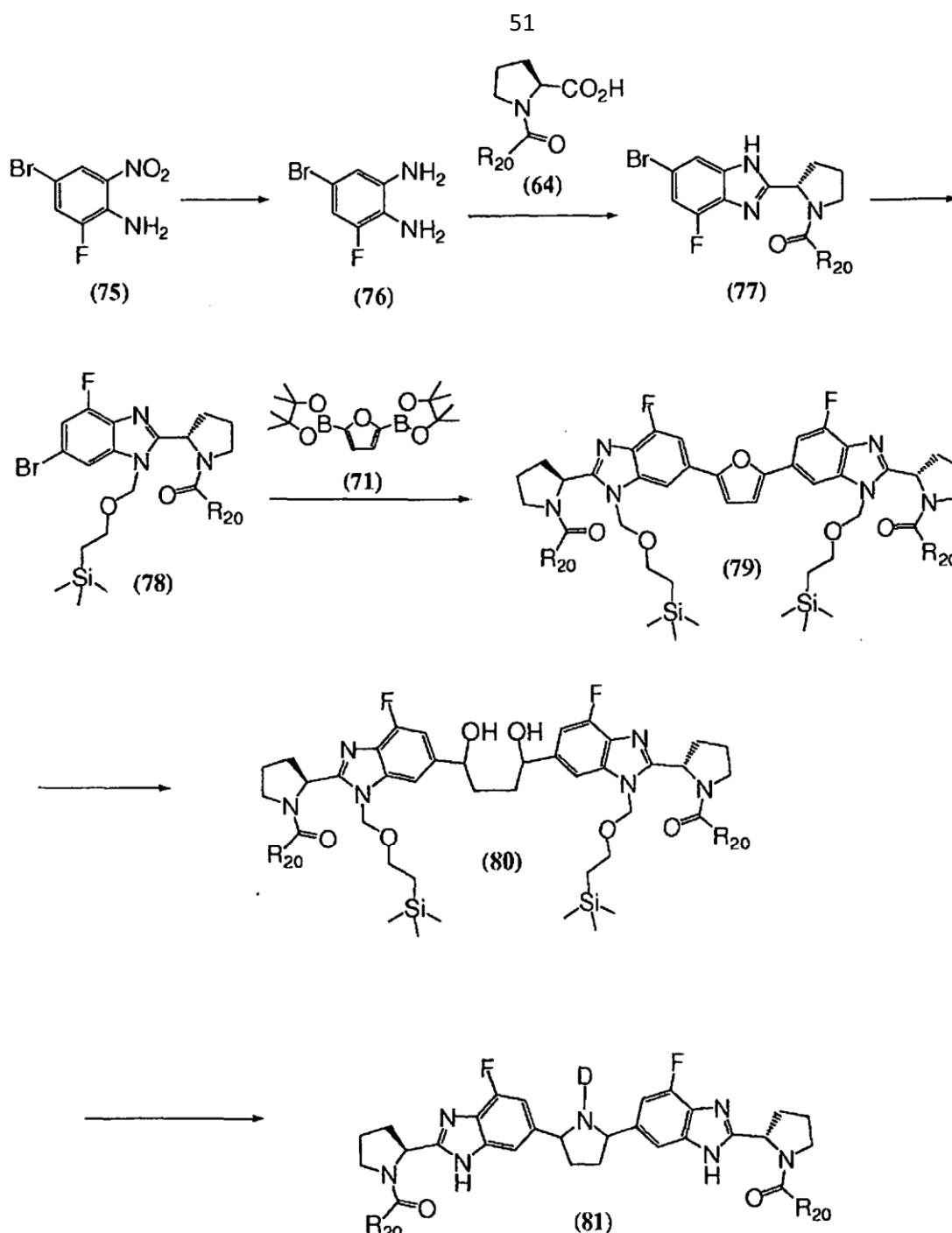
Forbindelser med den generelle formel (74), hvor R<sub>20</sub> er -L<sub>5</sub>'-M'-L<sub>5</sub>"-R<sub>D</sub> og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXIII. Forbindelse (67) kan omvandles til (68) ved reduksjon av nitrogruppen ved bruk av tinn(II)-klorid i etanol. Forbindelse (69)

kan fremstilles fra (68) ved peptidkobling med Boc-prolin, fulgt av oppvarming av det dannede amid i eddiksyre ved 80°C. Forbindelse (69) kan omsettes med SEM-Cl og diisopropyletylamin i diklormetan for å gi (70), som kan kobles med (71) ved bruk av en palladiumkatalysator så som PXPd ved bruk av en base så som cesiumfluorid i et løsemiddel så som N,N-dimetylformamid ved 100°C for å gi (72). Forbindelse (72) kan omvandles til (73) ved omsetning med Selectfluor® i en blanding av THF og vann, fulgt av hydrogenering ved bruk av 3% Pt på karbon i etylacetat og deretter reduksjon ved bruk av natriumborhydrid i metanol. Forbindelse (73) kan omsettes med metansulfonylchlorid og trietylamin i diklormetan ved -10°C, fulgt av tilsetning av et amin (H<sub>2</sub>N-D) for å gi et mellomprodukt som kan omvandles til (74) ved avbeskyttelse ved bruk av 4N HCl i 1,4-dioksan og deretter kobling med R<sub>20</sub>CO<sub>2</sub>H ved bruk av peptidkoblingsprosedyrene som ble beskrevet ovenfor.



Skjema XXIII

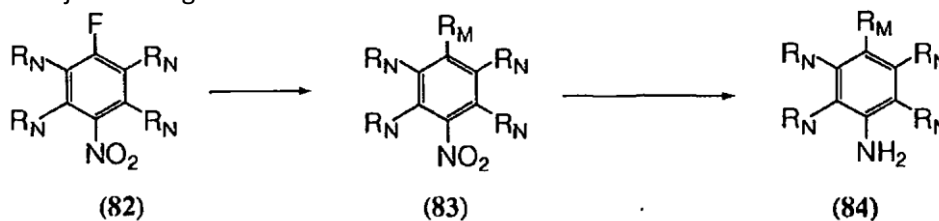
Forbindelser med den generelle formel (81), hvor R<sub>20</sub> er -L<sub>5</sub>'-M'-L<sub>5</sub>''-R<sub>D</sub> og D er slik som det ble beskrevet ovenfor, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXIV. Forbindelse (75) kan omvandles til (76) ved bruk av SnCl<sub>2</sub> i etanol. Kobling av (76) med (64) ved bruk av peptidkoblingsprosedyrene som ble beskrevet ovenfor, for å gi et amid som kan varmes opp i eddiksyre ved 100°C for å gi (77). Forbindelse (77) kan omsettes med SEM-Cl og diisopropyletylamin i diklormetan for å gi (78), som kan omsettes med (71) slik som det ble beskrevet ovenfor for å gi (79). Forbindelse (79) kan omvandles til (80) ved bruk av Selectfluor® i en blanding av THF og vann, fulgt av hydrogenering med Pt på karbon i etylacetat og reduksjon med natriumborhydrid i metanol. Forbindelse (80) kan omvandles til forbindelser (81) ved mesylering med metansulfonylchlorid og trietylamin ved temperaturer under 0°C, fulgt av omsetning med primært amin H<sub>2</sub>N-D og avbeskyttelse ved bruk av 4N HCl i 1,4-dioksan.



Skjema XXIV

- Visse aminer D-NH<sub>2</sub> på de forutgående skjemaer representeres ved formel (84), og kan fremstilles i henhold til den generelle metode som vises på skjema XXV, hvor R<sub>N</sub> har den ovennevnte betydning
- 5 (f.eks. halogen, alkyl, haloalkyl) og R<sub>M</sub> er -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>) (f.eks. -NEt<sub>2</sub>), heterocyklyl (f.eks. pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl etc.) eller -OR<sub>S</sub> (f.eks. -O-t-butyl, -O-isopropyl, etc.). Fluornitrobenzener (82) kan omsettes med et egnet amin i nærvær av dibasisk kaliumfosfat i et løsemiddel så som DMSO, valgfritt under oppvarming, for å gi mellomprodukter (83), hvor R<sub>M</sub> er -N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>) (f.eks. -NEt<sub>2</sub>) eller heterocyklyl (f.eks. pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, etc.). Fluornitrobenzener (82) kan også omsettes med
- 10 alkalimetallalkoksider (f.eks. kalium-tert-butoksid) for å gi mellomprodukter (83), hvor R<sub>M</sub> er -OR<sub>S</sub> (f.eks. -O-1-butyl, -O-isopropyl osv.). Mellomprodukter (83) kan omvandles til (84) ved bruk av velkjente nitroreduksjonsbetingelser. For eksempel kan (83) omvandles til (84) ved katalytisk hydrogenering ved bruk av palladium på karbon. Alternativt kan (83) omvandles til (84) ved omsetning med jern/ammoniumklorid i THF/metanol/vann som løsemiddel. Andre betingelser for å oppnå

nitroreduksjon omfatter dem som ble beskrevet i forbindelse med de forutgående skjemaer, og slike som er generelt kjent for fagmannen.



Skjema XXV

5 På skjemaene ovenfor vises forbindelser hvor en aromatisk ring (f.eks. fenyl) er substituert med grupper i en bestemt regiokjemi (f.eks. para). Et utgangsstoff eller mellomprodukt med para-substitusjon gir et sluttprodukt med para-substitusjon på skjemaene ovenfor. En fagman vil forstå at substitusjon på skjemaene ovenfor av et utgangsstoff eller mellomprodukt med en annen regiokjemi (f.eks. meta) ville gi et sluttprodukt med forskjellig regiokjemi. For eksempel ville erstatning av et para-substituert utgangsstoff eller mellomprodukt på skjemaene ovenfor med et meta substituert utgangsstoff eller mellomprodukt føre til et metasubstituert produkt.

Hvis en enhet som beskrives heri (f.eks. -NH<sub>2</sub> eller -OH) ikke er kompatibel med syntesemetodene, kan enheten beskyttes med en egnet beskyttende gruppe som er stabil under reaksjonsbetingelsene som brukes i fremgangsmåtene. Den beskyttende gruppe kan fjernes på et egnet tidspunkt under reaksjonssekvensen for å gi et ønsket mellomprodukt eller en målforbindelse. Egnede beskyttende grupper og metoder for å beskytte eller avbeskytte enheter er velkjent innen faget, hvorav det finnes eksempler i Greene og Wuts, *supra*. De optimale reaksjonsbetingelser og reaksjonsvarigheter for hvert enkelt trinn kan variere avhengig av de bestemte reaksjonsmidler som brukes og substituenten som foreligger i de brukte reaksjonsmidler. Løsemidler, temperaturer og andre reaksjonsbetingelser kan lett velges av en fagmann basert på foreliggende oppfinnelse.

Andre forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på lignende måte i henhold til skjemaene ovenfor samt prosedyrene som skal beskrives i de følgende eksempler, slik en fagmann vil forstå. Det bør forstås at utførelsene som beskrives ovenfor, og skjemaene og de følgende eksempler, gis som illustrasjon, ikke begrensning. Diverse forandringer og modifikasjoner innen rammen for foreliggende oppfinnelse vil bli åpenbare for en fagmann utgående fra foreliggende beskrivelse.

Eksempelforbindelsene i det følgende ble navngitt ved bruk av enten ChemDraw versjon 9.0 eller ACD versjon 12 (ACD v12). Sluttforbindelsene for eksemplene 1-50 ble navngitt ved bruk av ChemDraw, hvis det ikke angis at de ble navngitt ved bruk av ACD v12. Sluttforbindelsene etter eksempel 50 ble navngitt ved bruk av ACD v12. Mellomproduktene ble navngitt ved bruk av ChemDraw, hvis det ikke angis at de ble navngitt ved bruk av ACD v12.

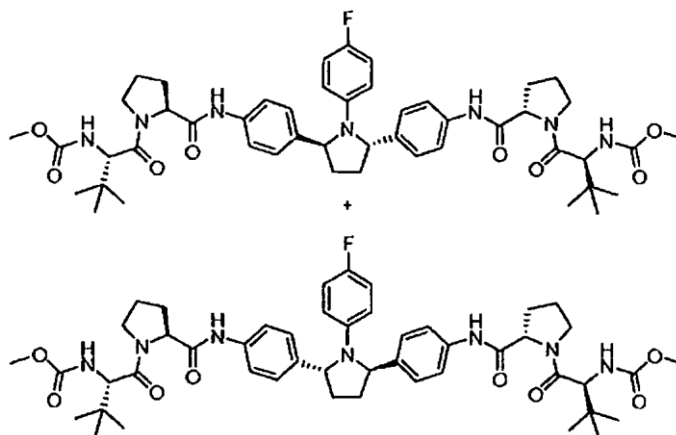
Visse forbindelser i de følgende eksempler ble rensed ved bruk av reversfase-HPLC. Rensing ble utført med enten en C18- eller C8-reversfase-kolonne. Forbindelser ble eluert ved bruk av en gradient av ca. 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA; ca. 60-100% metanol i 10 mM vandig ammoniumacetat; eller ca. 10-95% metanol i 10 mM vandig ammoniumacetat. For rensinger som ble utført med TFA, kan det således erholdte produkt foreligge i form av et TFA-salt. Forbindelser kan karakteriseres i form av TFA-saltet eller som den frie base etter nøytralisasjon, ekstrahering og isolasjon.

Visse forbindelser i de følgende eksempler ble rensed ved bruk av normalfase-kisegelkromatografi medregnet tradisjonell flash-kromatografi eller et automatisert rensesystem (f.eks. Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) ved bruk av forhåndspakkede kiselgelkolonner (55 eller 35 mm kiselgel, Isco gold-kolonner).

Typiske løsemidler for kiselgelkromatografi omfatter: etyl acetat i heksan, dietyleter i heksan, THF i heksan, etylacetat i metylenklorid, metanol i metylenklorid, metanol i metylenklorid med NH<sub>4</sub>OH, aceton i heksan og metylenklorid i heksan.

I de følgende eksempler 1-308, er forbindelsene fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212 forbindelser ifølge oppfinnelsen.

5 **Eksempel 1: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



10 **Eksempel 1A: 1,4-Bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

Vannfritt sink(II)-klorid (2,73 g, 20,00 mmol) ble omrørt i tørr benzen (15 ml) mens dietylamin (1,558 ml, 15,00 mmol) og t-butanol (1,435 ml, 15,00 mmol) ble tilsatt, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min for å gi en grumsete oppløsning. Til denne blanding tilsatte man 2-brom-1-(4-nitrofenyl)etanon (2,44 g, 10,00 mmol) og 1-(4-nitrofenyl)etanon (2,477 g, 15,00 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt i vann (50 mL) og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og indampet. Det dannede residuum ble trituret med diklormetan for å gi et orange fast stoff som ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (2,0 gm, 61% utbytte).

**Eksempel 1B: 1,4-Bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

20 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 1A (1,0 g, 3,05 mmol) i vannfritt THF (30 ml) ved 0°C tilsatte man natriumborhydrid (0,357 g, 9,44 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 50°C over natten. Den avkjølte blanding ble helt i vann, ekstrahert med etylacetat, tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og indampet under vakuum. Det dannede faste stoff ble trituret med diklormetan for å gi et brunt fast stoff som ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (0,82 gm, 81% utbytte).

25 **Eksempel 1C: 1,4-Bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 1B (0,80 g, 2,407 mmol) i tørt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) ved 0°C tilsatte man trietylamin (1,007 ml, 7,22 mmol), fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylchlorid (0,469 ml, 6,02 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 30 min, under hvilket tidsrom utgangsstoffet langsomt løste seg opp. Etter omrøring i ytterligere 1 h ved 0°C, begynte det å dannes en felning. Mettet vandig NH<sub>4</sub>Cl (4 ml) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 20 min. Blandingen ble vasket med vann (2 x 10 ml), og det organiske sjikt ble behandlet med heksan (10 ml) for å gi et orange fast stoff som ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen (0,75 gm, 64% utbytte).

**Eksempel 1D: 1-(4-Fluorfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

35 Produktet fra eksempel 1C (0,6 gm, 1,228 mmol) og 4-fluoranilin, (2,0 ml, 20,82 mmol) ble slått sammen og omrørt ved 50°C over natten. Den dannede blanding ble fordelt mellom 0,2 N HCl (50 ml) og etylacetat (3 x 50 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og indampet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient

fra 0-40% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-isomerer (0,5 gm, 100% utbytte).

**Eksempel 1E: 4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

5 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 1D (0,501 g, 1,23 mmol) i etanol (5 ml) og THF (5,00 ml) tilsatte man jernpulver (0,412 g, 7,38 mmol) og en oppløsning av ammoniumklorid (0,197 g, 3,69 mmol) i vann (1,0 ml). Den dannede blanding ble omrørt ved 80°C i 45 min. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom celitt, vasket med etanol og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved kromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-isomerer (0,135 gm, 32%).

10 **Eksempel 1F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksyilat**

15 Til en blanding av produktet fra eksempel 1E (0,13 gm, 0,374 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylysyre (0,201 gm, 0,935 mmol) og HATU (0,356 gm, 0,935 mmol) i DMSO (3 ml) tilsatte man Hunig's base (0,196 ml, 1,123 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum for å gi et råprodukt som ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel, under eluering med en løsemiddelgradient fra 5-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 gm, 100%).

20 **Eksempel 1G: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

Til produktet fra eksempel 1F (0,28 gm, 0,377 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) tilsatte man TFA (2,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-PrOH og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (0,195 gm, 95% utbytte).

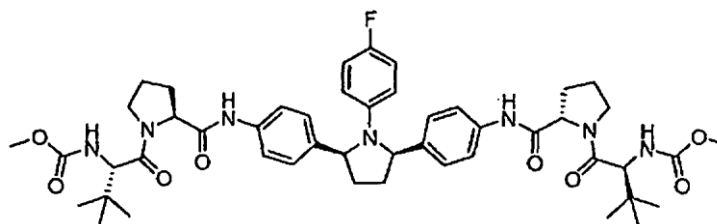
25 **Eksempel 1H: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

30 Til en blanding av produktet fra eksempel 1G (0,03 gm, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (0,0262 gm, 0,138 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,5 ml) tilsatte man Hunig's base (0,029 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann (2 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 2 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-substituerte pyrrolidinisomer var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (0,014 gm, 29% utbytte): 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,93-1,01 (m, J=4,99 Hz, 18H) 1,62-1,68 (m, 2H) 1,81-1,93 (m, 6H) 1,94-2,04 (m, 2H) 2,09-2,20 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,73-3,81 (m, 2H) 4,18-4,24 (m, 2H) 4,43 (dd, J=7,81, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, 2H) 6,20 (dd, J=9,05, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,09 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,12 (d, 4H) 7,50 (d, J=8,02 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS. 1b-Con1-replikonassayet er slik som det skal beskrives nedenfor.

40

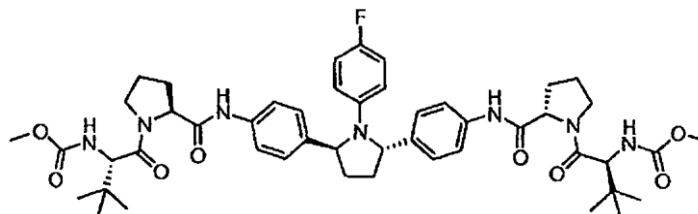


**Eksempel 2: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



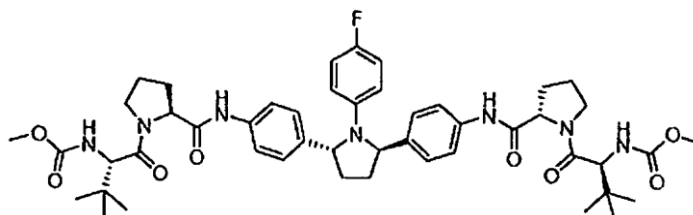
5 Til en blanding av produktet fra eksempel 1G (0,03 gm, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonyl-  
amino)-3,3-dimetylsmørsyre (0,0262 gm, 0,138 mmol) og HATU (0,0526 gum, 0,138 mmol) i DMSO (0,5  
ml) tilsatte man Hunig's base (0,029 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved  
romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann (2 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 2 ml), og de  
10 sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-  
reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-  
substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav  
tittelforbindelsen (0,018 gm, 37% utbytte): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,93-1,01  
(m, J=3,04 Hz, 18H) 1,75-1,94 (m, 6H) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,11-2,22 (m, 2H) 2,31-2,35 (m, 1H) 3,54 (s, 6H)  
3,61-3,70 (m, 2H) 3,74-3,83 (m, 2H) 4,22 (d, J=8,78 Hz, 2H) 4,46 (dd, J=8,02, 5,42 Hz, 2H) 4,65 (t, 2H) 6,34  
15 (dd, 2H) 6,86 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,08 (d, 2H) 7,43 (d, J=7,81 Hz, 4H) 7,60 (d, J=8,57 Hz, 4H) 10,05 (s, 2H).  
Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasayer i nærvær av  
5% FBS.

**Eksempel 3: Dimetyl(2S,2'S)-1, 1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



25 Produktet fra eksempel 1H ble rensed ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-  
kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den første  
av 2 stereoisomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 (s, 18H) 1,61-1,67 (m,  
J=5,64 Hz, 2H) 1,79-1,92 (m, 6H) 1,93-2,04 (m, J=5,86 Hz, 2H) 2,07-2,20 (m, J=6,51 Hz, 2H) 3,54 (s, 6H)  
3,59-3,69 (m, 2H) 3,71-3,83 (m, 2H) 4,21 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,97, 5,37 Hz, 2H) 5,15 (d, J=6,51  
Hz, 2H) 6,20 (dd, 2H) 6,78 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H).  
Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasayer i nærvær av  
5% FBS.

30 **Eksempel 4: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

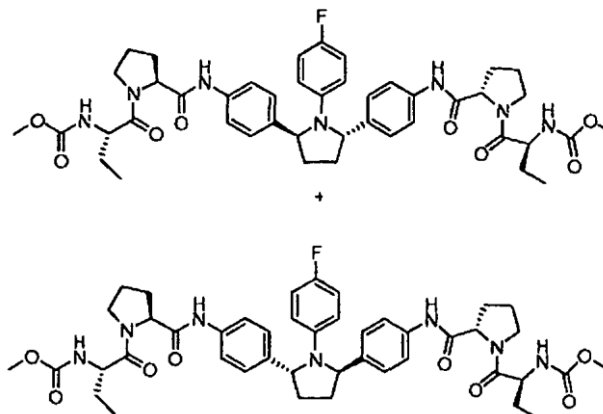


35 Produktet fra eksempel 1H ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-  
kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den andre

av 2 stereoisomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,64 (d, *J*=5,53 Hz, 2H) 1,78-1,93 (m, 6H) 1,94-2,06 (m, 2H) 2,09-2,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, *J*=7,92, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2H) 7,12 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H).

- 5 Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 5:** Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat



**Eksempel 5A:** 4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-Fluorfenyl)Pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin og 4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

- 15 Produktet fra eksempel 1E ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel, under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-100% etylacetat i heksan. Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble erholdt som en racemisk blanding av trans-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 (d, *J*=5,64 Hz, 2H) 2,36-2,42 (m, 2H) 4,86-4,91 (m, 4H) 4,96 (d, *J*=6,61 Hz, 2H) 6,17-6,25 (m, 2H) 6,47 (d, *J*=8,35 Hz, 4H) 6,74 (t, 2H) 6,82 (d, *J*=8,35 Hz, 4H).

20 **Eksempel 5B:** (2*S*,2'*S*)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2*S*,2'*S*)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl) bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

- 25 Produktet fra eksempel 5A (50 mg, 0,144 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1F for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (105 mg, 98%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (d, 18H) 1,66 (d, *J*=5,10 Hz, 2H) 1,74-1,89 (m, 6H) 2,07-2,23 (m, 2H) 4,15-4,25 (m, 2H) 5,18 (d, *J*=3,47 Hz, 2H) 6,18-6,25 (m, 2H) 6,78 (t, *J*=8,95 Hz, 2H) 7,14 (d, *J*=8,24 Hz, 4H) 7,51 (t, *J*=8,29 Hz, 4H) 9,92 (d, 2H).

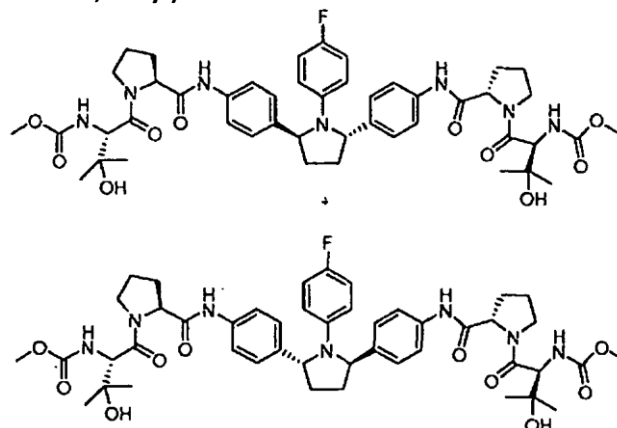
30 **Eksempel 5C:** (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-dipyrrolidin-2-karboksamid og (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))dipyrrolidin-2-karboksamid

Produktet fra eksempel 5B ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1G for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer.

**Eksempel 5D: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)=2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**

Til en blanding av produktet fra eksempel 5C (0,102 g, 0,188 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre (0,064 g, 0,395 mmol) og HATU (0,150 g, 0,395 mmol) i DMSO (2 ml) tilsatte man Hunig's base (0,099 ml, 0,565 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-4% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (0,158 gm, 94% utbytte): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,86-0,96 (m, 6H) 1,53 (d, J=4,34 Hz, 2H) 1,59-1,73 (m, 2H) 1,80-1,96 (m, J=6,29 Hz, 4H) 1,96-2,06 (m, 2H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,67-3,79 (m, 2H) 4,12-4,23 (m, 2H) 4,42 (dd, J=8,13, 4,66 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,40 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,12 (d, J=7,59 Hz, 4H) 7,30 (dd, J=7,59, 3,25 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,24 Hz, 4H) 8,16 (s, 2H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

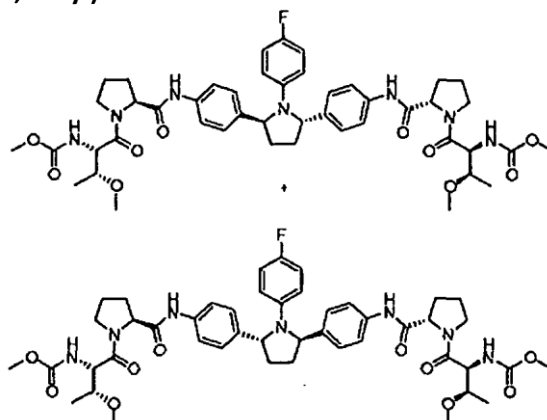
**Eksempel 6: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-hydroksy-3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-hydroksy-3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



Til en blanding av produktet fra eksempel 5C (0,1 g, 0,185 mmol), (S)-3-hydroksy-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsørsyre (0,074 g, 0,388 mmol) og HATU (0,147 g, 0,388 mmol) i DMSO (2 ml) tilsatte man Hunig's base (0,097 ml, 0,554 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-4% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (0,162 gm, 97% utbytte): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (d, J=10,19 Hz, 12H) 1,64 (d, J=5,64 Hz, 2H) 1,87-1,98 (m, 6H) 2,09-2,22 (m, 2H) 3,55 (s, 6H) 3,58-3,66 (m, 2H) 3,66-3,74 (m, 2H) 3,83-3,92 (m, 2H) 4,37 (s, 2H) 4,44-4,50 (m, 2H) 5,07 (s, 2H) 5,11 (s, 2H) 5,17 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,15-6,28 (m, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,13 Hz, 4H) 7,51 (d, J=7,81 Hz, 4H) 8,11-8,23 (m, 2H) 9,67 (d, J=9,11 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

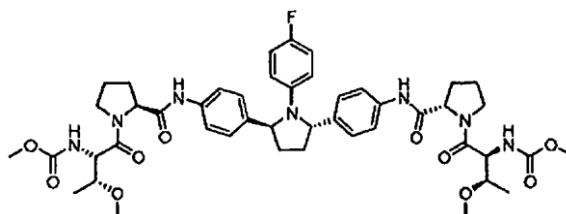
**Eksempel 7: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-**

**fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))-bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



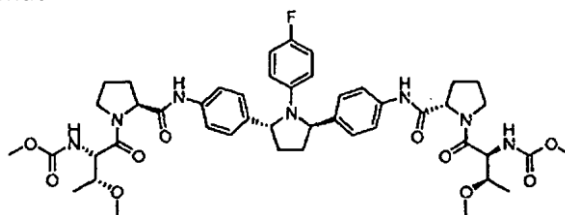
Til en blanding av produktet fra eksempel 5C (0,025 gm, 0,046 mmol), (2S,3R)-3-metoksy-2-  
 5 (metoksykarbonylamino)smørsyre (0,01941 gm, 0,102 mmol) og HATU (0,0439 gm, 0,115 mmol) i DMSO  
 (0,2 ml) tilsatte man Hunig's base (0,024 ml, 0,138 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2  
 h, og ble deretter helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 filtrert og inndampet under vakuum, og råproduktet ble renset ved kromatografi på kiselgel ved bruk av  
 en løsemiddelgradient fra 0-5%MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (0,040 gm, 93% utbytte): 1H  
 10 NMR (400 MHz, DMSO-176) δ ppm 1,09-1,31 (m, 6H) 1,64 (d, J=5,10 Hz, 2H) 1,83-1,93 (m, J=12,42,  
 12,42 Hz, 4H) 1,93-2,03 (m, 2H) 2,11-2,19 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, J=6,94 Hz, 2H) 3,24 (d, J=4,99 Hz, 6H)  
 3,42-3,49 (m, J=10,84,6,72 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,70 (m, 2H) 3,79-3,89 (m, 2H) 4,26 (t, J=7,10 Hz, 2H)  
 4,41 (dd, J=7,97, 4,93 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,11, 4,34 Hz, 2 H) 6,78 (t, J=8,95 Hz, 2H)  
 7,12 (d, 4H) 7,33 (dd, J=7,70, 3,47 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,13 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste  
 15 en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 8: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



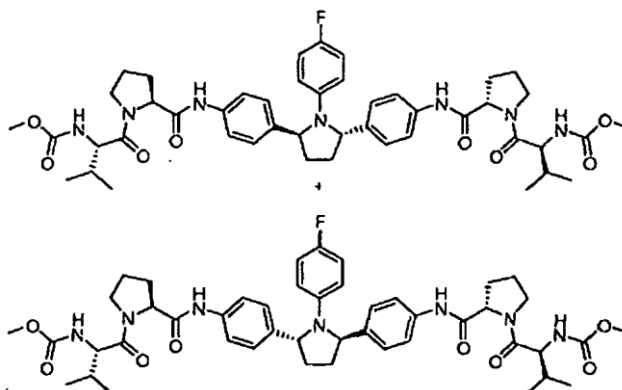
20 Produktet fra eksempel 7 ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-  
 kolonne under eluering med en 1:3-blanding av heksan:(1:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den første  
 av 2 stereoisomerer som ble eluert. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,13 (d, J=6,18 Hz, 6H) 1,64  
 (d, J=5,64 Hz, 2H) 1,82-1,93 (m, 4H) 1,95-2,04 (m, 2H) 2,10-2,19 (m, 2H) 3,25 (s, 6H) 3,44-3,48 (m, 2H)  
 3,53 (s, 6H) 3,62-3,71 (m, 2H) 3,79-3,87 (m, 2H) 4,26 (t, J=7,75 Hz, 2H) 4,41 (dd, J=7,92, 4,99 Hz, 2H) 5,16  
 25 (d, J=6,51 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,34 (d,  
 J=7,92 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1  
 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 9: Dimetyl(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



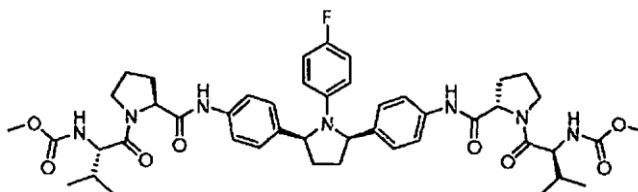
5 Produktet fra eksempel 7 ble rensed ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:3-blanding av heksan:(1:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (d, *J*=6,18 Hz, 6H) 1,64 (d, *J*=8,64 Hz, 2H) 1,82-1,93 (m, 4H) 1,95-2,06 (m, 2H) 2,10-2,21 (m, 2H) 3,24 (s, 6H) 3,42-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,61-3,73 (m, 2H) 3,78-3,88 (m, 2H) 4,26 (t, *J*=7,75 Hz, 2H) 4,41 (dd, *J*=7,92, 4,99 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,18 Hz, 2H) 6,20 (dd, 2H) 6,78 (t, *J*=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, *J*=8,46 Hz, 4H) 7,33 (d, *J*=7,81 Hz, 2H) 7,49 (d, *J*=8,46 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

15 **Eksempel 10: Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



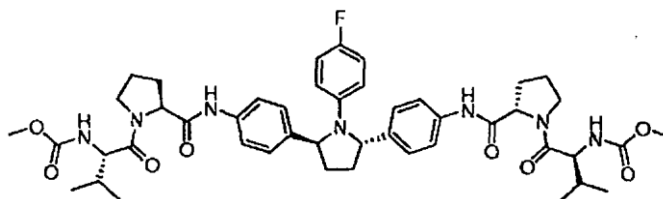
20 Til en blanding av produktet fra eksempel 1G (0,030 g, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,024 g, 0,14 mmol) og HATU (0,052 g, 0,14 mmol) i DMSO (0,3 ml) tilsatte man Hunig's base (0,024 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-substituerte pyrrolidinisomer var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (9 mg, 16%): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,96 (m, 12H) 1,64 (d, *J*=5,75 Hz, 2H) 1,82-1,92 (m, 6H) 1,95-2,06 (m, 2H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,68 (m, 2H) 3,74-3,86 (m, *J*=5,86 Hz, 2H) 4,02 (t, *J*=8,35 Hz, 2H) 4,42 (dd, *J*=7,92, 4,88 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,18 Hz, 2H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, *J*=8,89 Hz, 2H) 7,12 (dd, *J*=8,51, 1,68 Hz, 4H) 7,31 (dd, *J*=8,24, 3,36 Hz, 2H) 7,50 (d, *J*=7,26 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 11: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



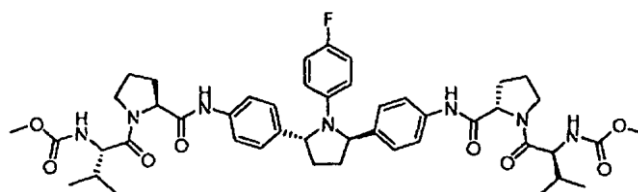
5 Til en blanding av produktet fra eksempel 1G (0,030 g, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,024 g, 0,14 mmol) og HATU (0,052 g, 0,14 mmol) i DMSO (0,3 ml) tilsatte man Hunig's base (0,024 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble inndampet og  
 10 underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen (11 mg, 20%): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,35 (s, 2H) 8,26 (s, 2H) 7,77-7,83 (m, 4H) 7,68-7,73 (m, 4H) 7,01 (t, J=8,95 Hz, 2H) 6,61- 6,71 (m, 2H) 6,23 (d, J=8,35 Hz, 2H) 4,87-4,97 (m, 2H) 4,67-4,78 (m, 2H) 4,42-4,52 (m, 2H) 3,99-4,09 (m, 2H) 3,87-3,97 (m, 2H) 3,84 (s, 6H) 1,22 (dd, J=6,78, 2,11 Hz, 6H) 1,15 (dd, J=6,72, 2,06 Hz, 6H). Tittelforbindelsen  
 15 oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 12: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



20 Produktet fra eksempel 10 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 2-PrOH:EtOH). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,84-0,97 (m, 12H) 1,64 (d, J=5,64 Hz, 2H) 1,88 (s, 6H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,08-2,19 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,66 (m, 2H) 3,76-3,85 (m, 2H) 4,02 (t, J=8,51 Hz, 2H) 4,42 (dd, J=8,02, 4,88 Hz, 2H) 5,15 (d, J=6,51 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i  
 25 nærvær av 5% FBS.

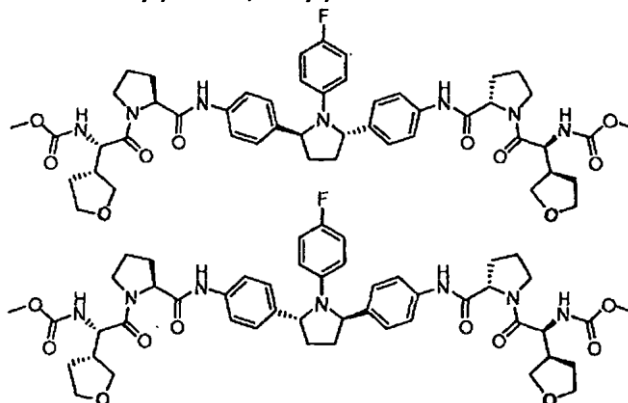
**Eksempel 13: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



30 Produktet fra eksempel 10 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 2-PrOH:EtOH). Tittelforbindelsen ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,82-0,97 (m, 12H) 1,65 (d, 2H) 1,80-2,05 (m, 8H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,68 (m, 2H) 3,76-3,87 (m, 2H) 4,01 (t, 2H) 4,42 (dd, 2H) 5,16 (d, J=6,40 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,57 Hz,

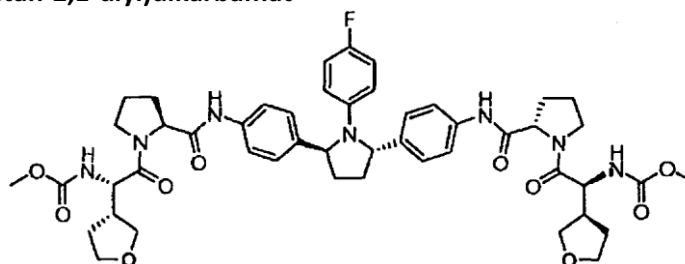
4H) 7,30 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H) 7,50 (d,  $J=8,46$  Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 14: Dimetyl (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat**



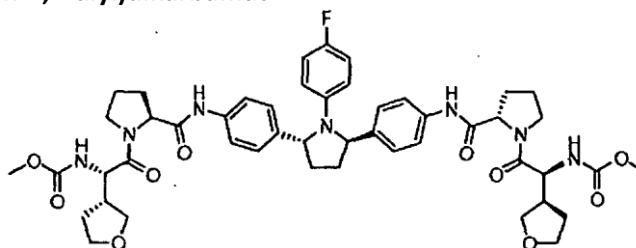
Til en blanding av produktet fra eksempel 5C (0,013 g, 0,024 mmol), HATU (0,02275 gm, 0,060 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)eddiksyre (0,0107 gm, 0,053 mmol) i DMSO (0,200 ml) tilsatte man Hunig's base (0,013 ml, 0,072 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h, helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over  $Na_2SO_4$ , filtrert og inndampet under vakuum, og råproduktet ble rensert på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1 % vandig TFA for å gi tittelforbindelsen (6,9 mg, 28% utbytte):  $^1H$  NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,61-1,77 (m, 4H) 1,80-1,94 (m, 6H) 1,93-2,06 (m, 2H) 2,08-2,21 (m, 2H) 3,44 (dd,  $J=8,46,6,29$  Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,56-3,68 (m, 8H) 3,68-3,77 (m, 2H) 3,80-3,90 (m, 2H) 4,23 (t,  $J=8,84$  Hz, 2H) 4,43 (dd,  $J=8,02, 4,77$  Hz, 2H) 5,16 (d,  $J=6,29$  Hz, 2H) 6,20 (dd,  $J=9,11, 4,45$  Hz, 2H) 6,77 (t,  $J=8,95$  Hz, 2H) 7,13 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H) 7,50 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H) 7,60 (d,  $J=7,92$  Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 15: Dimetyl (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat**



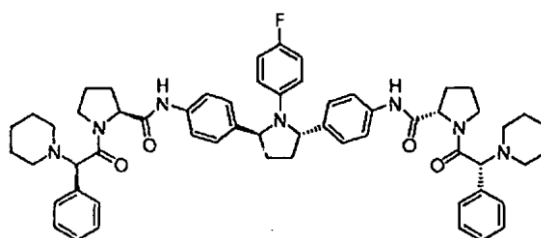
Produktet fra eksempel 14 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 2:3-blanding av heksan:(1:1 2-PrOH:EtOH). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,59-1,78 (m, 4H) 1,79-1,94 (m, 6H) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,09-2,23 (m,  $J=5,10$  Hz, 2H) 3,44 (dd,  $J=8,35, 6,40$  Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,57-3,73 (m, 8H) 3,71-3,80 (m, 2H) 3,81-3,89 (m, 2H) 4,23 (t,  $J=8,78$  Hz, 2H) 4,43 (dd,  $J=7,97, 4,83$  Hz, 2H) 5,16 (d,  $J=6,07$  Hz, 2H) 6,16-6,24 (m, 2H) 6,78 (t,  $J=8,89$  Hz, 2H) 7,13 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H) 7,50 (d,  $J=8,46$  Hz, 4H) 7,60 (d,  $J=8,02$  Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 16: Dimetyl (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat**



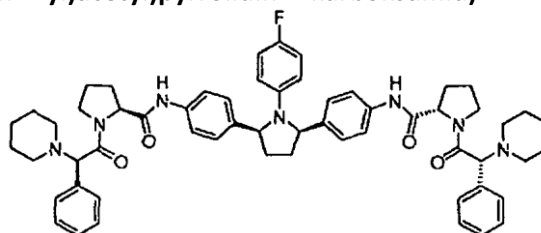
5 Produktet fra eksempel 14 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonnen under eluering med en 2:3-blanding av heksan:(1:1 2-PrOH:EtOH). Tittelforbindelsen ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,61-1,77 (m, 4H) 1,80-1,94 (m, 6H) 1,93-2,06 (m, 2H) 2,08-2,21 (m, 2H) 3,44 (dd, *J*=8,46, 6,29 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,56-3,68 (m, 8H) 3,68-3,77 (m, 2H) 3,80-3,90 (m, 2H) 4,23 (t, *J*=8,84 Hz, 2H) 4,43 (dd, *J*=8,02, 4,77 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, *J*=9,11, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2H) 7,13 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 7,60 (d, *J*=7,92 Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

15 **Eksempel 17: (R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))-bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid) og (R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl) bis(4,1-fenylene))bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid)**



20 Til en blanding av (R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)eddiksyre TFA-salt (0,0=155 mg, 0,137 mmol), produktet fra eksempel 1G (0,030 gm, 0,055 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,300 ml) tilsatte man Hunig's base (0,029,0 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA (8,3 mg, 11%): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,20-1,42 (m, 4H) 1,61-2,02 (m, 16H) 2,62-2,81 (m, 4H) 3,01-3,23 (m, *J*=9,32 Hz, 4H) 3,87-3,98 (m, 2H) 4,40-4,47 (m, *J*=8,24 Hz, 2H) 5,14-5,24 (m, 2H) 5,50 (d, *J*=8,78 Hz, 2H) 6,23 (dd, *J*=8,89, 4,34 Hz, 2H) 6,75-6,84 (m, 2H) 7,16 (d, *J*=7,81 Hz, 4H) 7,48-7,59 (m, 12H) 7,62 (d, *J*=3,69 Hz, 4H) 9,89 (s, 2H) 10,17 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

30 **Eksempel 18: (R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))-bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid)**

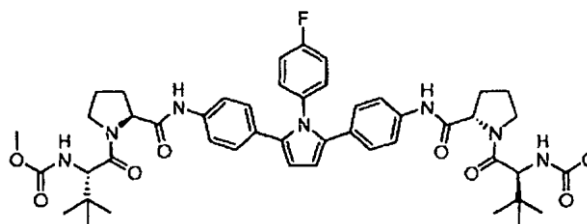


Til en blanding av (R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)eddiksyre TFA-salt (0,0455 mg, 0,137 mmol), produktet fra eksempel 1G (0,030 gm, 0,055 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,300



ml) tilsatte man Hunig's base (0,029,0 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA (8,7 mg, 12%): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,22-1,43 (m, 4 1-1) 1,62-2,03 (m, J=80,02 Hz, 16H) 2,08-2,18 (m, 2H) 2,62-2,85 (m, 4H) 3,04-3,24 (m, 4 1-1) 3,88-3,99 (m, 2H) 4,41-4,52 (m, 2H) 4,64-4,72 (m, 2H) 5,52 (d, J=8,24 Hz, 2H) 6,36 (dd, J=9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,88 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,41-7,68 (m, 18H) 9,89 (s, 2H) 10,23 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 19: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**



**Eksempel 19A: 1-(4-Fluorfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)-1H-pyrrol**

Til en oppslemming av produktet fra eksempel 1A (1,5 g, 4,57 mmol) i eddiksyre (22,85 mL) tilsatte man 4-fluoranilin, (4,33 ml, 45,7 mmol). Blandingen ble varmet opp til 70°C i 24 h. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fortynnet med vann og eter og omrørt kraftig, filtrert og tørket for å gi 1,67 g (91%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 19B: 4,4'-1-(4-Fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)dianilin**

Til en oppløsning av eksempel 19A (1,017 g, 2,496 mmol) i etanol (15 mL) og THP (15 mL) tilsatte man jernpulver (0,836 g, 14,98 mmol) fulgt av ammoniumklorid (0,401 g, 7,49 mmol) og vann (3,75 mL). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 45 min. Oppslemmingen ble filtrert gjennom celitt og vasket med etanol, det sammenslåtte filtrat ble inndampet, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (gradienteluering fra 30% til 50% EtOAc:heksan) for å gi 1,09 g (77%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 19C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Til en oppløsning av eksempel 19B (1,09 g, 3,17 mmol) i DMF (15,87 mL) ved romtemperatur tilsatte man HATU (2,66 g, 6,98 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (1,503 g, 6,98 mmol) og Hunig's base (2,218 mL, 12,70 mmol). Omrøringen ble fortsatt over natten. Blandingen ble fordelt mellom vann og EtOAc ble tilsatt. Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (gradienteluering fra 20% til 50% EtOAc/ heksan). MS (ESI; M+H) m/z = 738.

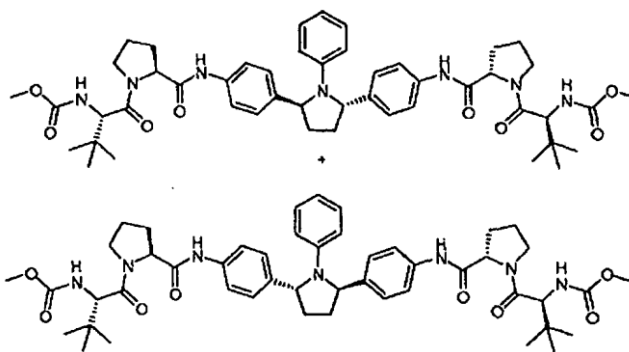
**Eksempel 19D: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

Til produktet fra eksempel 19C (100 mg, 0,136 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) tilsatte man TFA (1,0 mL), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h. Blandingen ble inndampet, og residuet ble fordelt mellom vann og 25% IPA-CHCl<sub>3</sub> og nøytralisert med NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff som ble brukt uten ytterligere rensing. MS (DCI; M+H) m/z = 538.

**Eksempel 19E: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en blanding av produktet fra eksempel 19D (0,073 g, 0,136 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) ved romtemperatur tilsatte man Hunig's base (0,070 mL, 0,407 mmol). Til dette tilsatte man deretter (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,054 g, 0,285 mmol) fulgt av HATU (0,114 g, 0,299 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 h og deretter vasket med mettet NaHCO<sub>3</sub>, den organiske fase ble inndampet, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi (1% gradientluering fra 0% til 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi den ønskede forbindelse som et lysebrunt fast stoff. MS (ESI; M+H) m/z = 881; <sup>1</sup>H NMR- (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,81-1,89 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,20 (d, J=8,85 Hz, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,96 (d, J=8,69 Hz, 4H), 7,07-7,10 (m, 4H), 7,17 (dd, J=8,70, 8,70 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,70 Hz, 4H), 10,01 (br s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 20: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**



**Eksempel 20A: 2,5-Bis(4-nitrofenyl)-1-fenylpyrrolidin**

En blanding av produktet fra eksempel 1C (50 mg, 0,102 mmol) og anilin (0,2 ml, 2,19 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 48h. Blandingen ble fordelt mellom 1N vandig HCl og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-50% etylacetat i heksan. Tittelforbindelsen ble erholdt som et gult fast stoff (19 mg, 48%).

**Eksempel 20B: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksyilat**

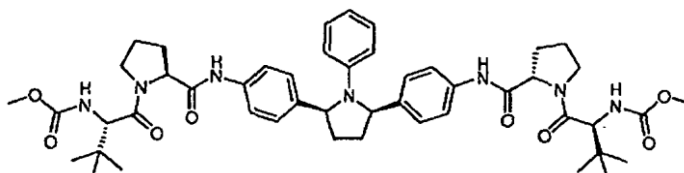
Produktet fra eksempel 20A (19 mg, 0,049 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1E. Råproduktet ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1F for å gi tittelforbindelsen (33 mg, 93%).

**Eksempel 20C: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(axandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**

Produktet fra eksempel 20B (30 mg, 0,041 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1G, og råproduktet ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1H. Råproduktet ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-substituerte pyrrolidinisomer var den

første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (7 mg, 19%): <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (d, *J*=5,31 Hz, 18H) 1,59-1,67 (m, 2H) 1,79-1,91 (m, 4H) 1,91-2,02 (m, 2H) 2,08-2,17 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,68 (m, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 4,19 (d, *J*=9,00 Hz, 2H) 4,42 (dd, 2H) 5,17 (d, *J*=5,64 Hz, 2H) 6,24 (d, *J*=8,35 Hz, 2H) 6,39 (t, *J*=7,37 Hz, 2H) 6,90 (t, *J*=7,92 Hz, 2H) 7,07 (d, 2H) 7,11 (d, 4H) 7,48 (d, *J*=8,24 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

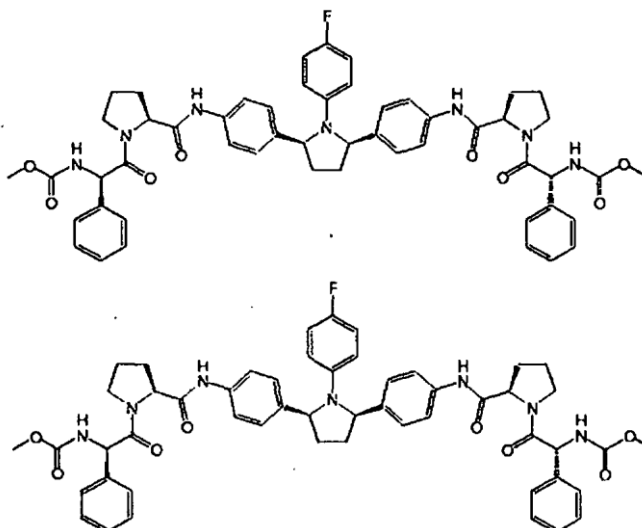
**Eksempel 21: Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*S*,5*R*)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**



Produktet fra eksempel 20B (30 mg, 0,041 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 10, og råproduktet ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1H.

Råproduktet ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen (8,5 mg, 24%): <sup>1</sup>H NMR (TPA salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (d, *J*=3,25 Hz, 18H) 1,74-1,91 (m, 6H) 1,93-2,03 (m, 2H) 2,10-2,20 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2H) 4,45 (dd, *J*=7,97, 5,37 Hz, 2H) 4,68 (t, *J*=5,20 Hz, 2H) 6,37 (d, *J*=8,24 Hz, 2H) 6,56 (t, *J*=7,26 Hz, 2H) 6,98 (t, *J*=7,92 Hz, 2H) 7,07 (d, 2H) 7,42 (d, *J*=8,02 Hz, 4H) 7,58 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 10,03 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

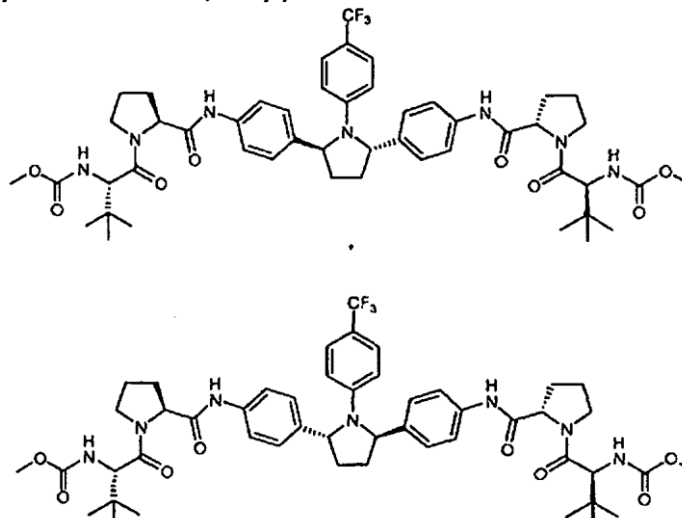
**Eksempel 22: Dimetyl(1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-fenyletan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(1*R*,1'*R*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-fenyletan-2,1-diyl)-dikarbamat**



Produktet fra eksempel 5C (25 mg, 0,046 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 5D, idet man brukte (R)-2-(metoksykarbonylamino)-2-fenyleddisyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre, for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (42 mg, 48%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,83 (s, 2H) 7,67 (d, *J*=7,81 Hz, 2H) 7,51-7,57 (m, 4H) 7,29-7,44 (m, 8H) 7,15 (d, *J*=8,46 Hz, 4H) 6,74-6,83 (m, 2H) 6,17-6,28 (m, *J*=9,00, 4,34 Hz, 2H) 5,48 (d,

$J=7,81$  Hz, 2H) 5,12-5,24 (m, 1H) 4,33-4,43 (m,  $J=8,13$  Hz, 2H) 3,75-3,87 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 1,73-2,05 (m, 8H) 1,62-1,70 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

- 5 **Eksempel 23: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)) bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



- 10 **Eksempel 23A: 4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin 4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

Produktet fra eksempel 1C (0,74 g, 1,5 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1D, i det man brukte 4-(trifluormetyl)anilin i stedet for 4-fluoranilin. Det således erholdte produkt ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1E for å gi tittelforbindelsen som en racemisk blanding av trans-substituerte pyrrolidin stereoisomerer (0,10 g, 17%).

- 15 **Eksempel 23B: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))dipyrrolidin-2-karboksamid og (2S,2'S)-N,N'-(2R,5R)-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)) dipyrrolidin-2-karboksamid**

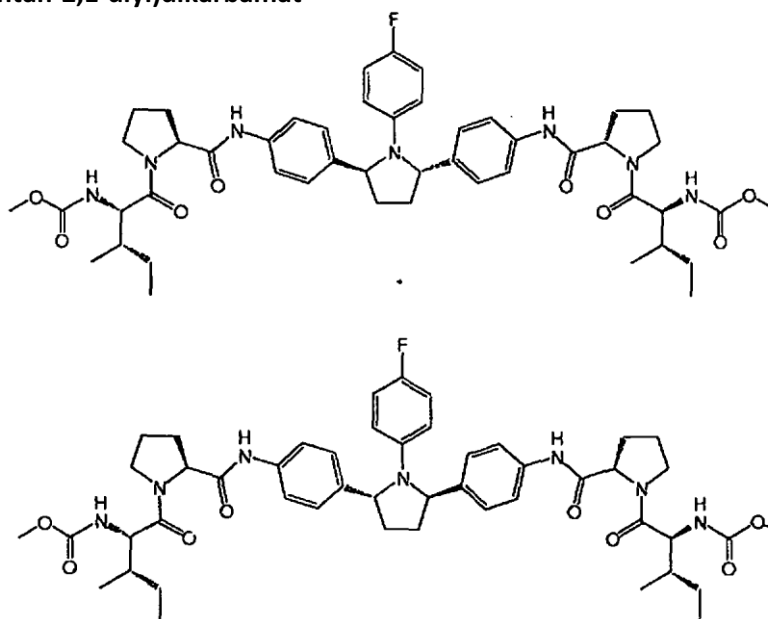
Produktet fra eksempel 23A (0,95 g, 0,24 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1F for å gi et fast stoff (0,166 g, 88%), som ble løst opp i 4M HCl i 1,4-dioksan (2 ml), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Den dannede blanding ble inndampet og tørket under vakuum for å gi et HCl-salt av tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer.

- 20 **Eksempel 23C: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)) bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2, -diyl)dikarbamat**

Produktet fra eksempel 23B (58 mg, 0,083 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1H for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (30 mg, 39%):  $^1H$  NMR (fri base) (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 10,03 (s, 2H) 7,52 (d,  $J=8,46$  Hz, 4H) 7,25 (d,  $J=8,89$  Hz, 2H) 7,14 (d,  $J=7,48$  Hz, 4H) 7,06-7,11 (m, 2H) 6,36 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H) 5,23-5,33 (m, 2H) 4,39-4,48 (m, 2H) 4,21 (d,  $J=8,46$  Hz, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 3,58-3,69 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 2,08-2,21 (m, 2H) 1,93-2,06 (m, 2H) 1,76-1,94 (m, 4H) 1,61-1,73 (m, 2H) 0,96 (m, 18H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b6-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

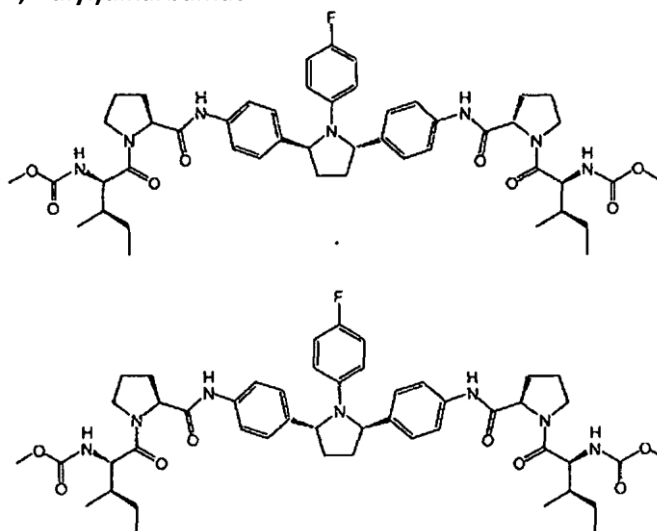
- 35 **Eksempel 24: Dimetyl(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-**

oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen)bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat



- 5 Produktet fra eksempel 1G (20 mg, 0,037 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempe1H, i det man brukte (2S,3S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre (15,4 mg, 0,081 mmol) i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsørsyre. Tittelforbindelsen ble erholdt som en 1:1-blanding av diastereomerer (13,5 mg, 41%) etter silikagelkromatografi (0-5% McOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):
- 10 <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,99 (s, 2H) 7,50 (dd, *J*=8,46, 1,52 Hz, 4H) 7,36 (dd, *J*=8,35, 3,04 Hz, 2H) 7,13 (dd, *J*=8,62, 1,79 Hz, 4H) 6,78 (t, *J*=8,89 Hz, 2H) 6,20 (dd, *J*=9,16, 4,39 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2H) 4,43 (dd, *J*=7,92, 4,77 Hz, 2H) 4,02-4,13 (m, 2H) 3,77-3,89 (m, 2H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 2,08-2,21 (m, *J*=14,96 Hz, 2H) 1,94-2,05 (m, 2H) 1,81-1,93 (m, *J*=5,42 Hz, 4H) 1,60-1,79 (m, 4H) 1,42-1,57 (m, 2H) 1,04-1,18 (m, 2H) 0,89 (t, *J*=6,51 Hz, 6H) 0,76-0,85 (m, 6H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

- 15 **Eksempel 25: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)) bis(azandiyl))bis(oksometylen)bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen)bis(pyrrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat**

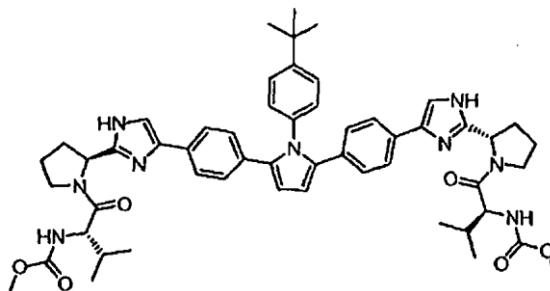


Produktet fra eksempel 1G (25 mg, 0,046 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 1H, i det man brukte (2S,3R)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre (19,2 mg, 0,102 mmol) i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylmørsyre. Tittelforbindelsen ble erholdt som en 1:1-blanding av diastereomerer (20,5 mg, 50%) etter silikagelkromatografi (0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

5 1H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,96 (s, 2H) 7,49 (d, *J*=8,35 Hz, 4H) 7,14 (t, *J*=7,43 Hz, 4H) 6,77 (t, *J*=8,89 Hz, 2H) 6,20 (dd, *J*=9,11, 4,45 Hz, 2H) 5,16 (d, *J*=6,40 Hz, 2H) 4,38-4,48 (m, 2H) 4,18-4,28 (m, 2H) 3,69-3,82 (m, 2H) 3,55-3,64 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 2,09-2,20 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2H) 1,72-1,95 (m, 6H) 1,58-1,70 (m, *J*=5,64 Hz, 2H) 1,40-1,55 (m, 2H) 1,06-1,18 (m, 2H) 0,79-0,91 (m, 12H).

10 Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5%FBS.

**Eksempel 26: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



15 **Eksempel 26A: (S)-tert-butyl-2-formylpyrrolidin-1-karboksylat**

Til en ovenstørket 500-mL 3-halset kolbe spylt med nitrogen tilsatte man oksalyklorid (5,32 mL, 60,8 mmol) og vannfritt diklormetan (125 mL), og oppløsningen ble avkjølt til -78°C. En oppløsning av vannfritt DMSO (7,30 mL, 103 mmol) i vannfritt diklormetan (25 mL) ble dråpevis tilsatt fra en konstanttrykk-tilføringstrakt i løpet av 20 min. En oppløsning av (S)-tert-butyl-2-(hydroksymetyl)-

20 pyrrolidin-1-karboksylat (9,41 g, 46,8 mmol) i vannfritt diklormetan (50 mL) ble dråpevis tilsatt fra en konstanttrykk-tilføringstrakt i løpet av 20 min, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved -78°C i 30 min. Trietylamin (32,6 mL, 234 mmol) ble tilsatt dråpevis med en sprøyte i løpet av 5 min, og den tykke hvite blandingen ble omrørt i et isvannbad i 30 min. Reaksjonen ble stanset med 10% (vekt/vol) vandig sitronsyre (30 mL), reaksjonsblandingen ble helt i en separasjonstrakt med Et<sub>2</sub>O (550 mL) og 10%

25 (vekt/vol) vandig sitronsyre, sjiktene ble atskilt, og den organiske fase ble vasket med vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet for å gi en gul olje (9,4 g), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

**Eksempel 26B: (S)-tert-Butyl-2-(1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 26A (20 g, 100 mmol) ble løst opp i metanol (50,2 mL) og

30 ammoniumhydroksid (50,2 mL) ble tilsatt. Til denne oppløsning tilsatte man dråpevis glyksal (40% i vann; 24,08 mL, 211 mmol), i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, fortynnet med 50 mL vann og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet til et brunt fast stoff. Det faste stoff ble behandlet med eter og inndampet. Det faste stoff ble

35 deretter triturerert med 2:1 dietyleter:heksan (150 mL) for å gi 17 g av et fast stoff, som ble brukt direkte i den neste omsetning.

**Eksempel 26C: (S)-tert-Butyl-2-(4,5-dibrom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

N-bromsuksinimid (108 mmol) ble tilsatt til en kald (0°C) oppløsning av produktet fra eksempel 26B (12,05 g, 50,8 mmol) i diklormetan (200 mL). Det hele ble omrørt i et isbad i 2 h og deretter

40 inndampet, løst opp i etylacetat (250 mL), vasket med vann (3 x 150 mL) og saltvann (1 x 100 mL), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet til et meget mørkt residuum, som ble skylt med diklormetan/heksan (1:1) for å gi

et brunt fast stoff (-19 g). Det faste stoff ble triturerert med eter (-100 mL) og filtrert for å isolere et brunt fast stoff (13,23 g, 65% utbytte).

**Eksempel 26D: (S)-tert-Butyl-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat eller (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

5 Produkt fra eksempel 26C (6,25 g, 15,82 mmol) ble løst opp i dioksan (200 mL) og vann (200 mL) i en 1L rundbunnet kolbe utstyrt med en kondensator og glasskork, en oppløsning av natriumsulfitt (22,38 g, 174 mmol) i vann (200 mL) ble tilsatt, og det hele ble varmet opp til tilbakeløpstemperaturen med en varmekappe i 16 h. Reaksjonsblandingen var en ravrød homogen oppløsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, dioksanet og noe vann ble fjernet ved rotasjonsfordampning, det hele ble  
10 ekstrahert med diklormetan, og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (50 mL), tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning, i det man ko-fordampet med 2:1 heksan/diklormetan (100 mL) for å gi et beige skum (4,38 g). Skummet ble løst opp i diklormetan (2 mL), heksan (2 mL) ble tilsatt, og oppløsningen ble påført på en kolonne og rensset ved silikagel-flashkromatografi under eluering med 30% til 80% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen  
15 som et hvitt fast stoff (3,48 g).

**Eksempel 26E: 1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-dion**

Til en oppløsning av sink(II)klorid (19,62 g, 144 mmol) i benzen (108 mL) tilsatte man dietylamin (11,16 mL, 108 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. 2-brom-1-(4-Bromfenyl)etanon (20,0 g, 72 mmol) og 1-(4-bromfenyl)etanon (21,48 g, 108 mmol) ble tilsatt i én porsjon, og blandingen ble omrørt over natten (18 h). Reaksjonen ble stanset med 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (500 mL) og omrørt kraftig i å indusere felning av produktet, som ble samlet ved vakuumfiltrering og vasket suksessivt med benzen, vann, metanol og deretter diklormetan. Produktet ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (11,15 g, 39,1% utbytte).

**Eksempel 26F: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol**

25 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 26E (4,00 g, 10,10 mmol) i toluen (40 mL) tilsatte man 4-tert-butylanilin (1,81 g, 12,12 mmol) fulgt av TFA (2,30 g, 20,20 mmol). Blandingen ble varmet opp til 110°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vann og dietyleter ble tilsatt. Det hele ble omrørt i 15 min, filtrert, vasket med vann og dietyleter og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,61 g; 90% utbytte).

**Eksempel 26G: 1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)-1H-pyrrol**

30 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 26F (2,32 g, 4,56 mmol) i DMSO (26 mL) ved romtemperatur tilsatte man bis(pinakolato)diboran (2,54 g, 10,02 mmol), kaliumacetat (5,00 g, 36,4 mmol) og PdCl<sub>2</sub>(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). Blandingen ble avgasset og varmet opp til 85°C. Etter 4 h, ble blandingen avkjølt til romtemperatur, fortynnet med diklormetan og vasket med vann fulgt av saltvann. Den organiske fase ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndampet. Residuet ble tatt opp i 20% etylacetat:heksan og filtrert gjennom en kort plugg av silikagel (eluering med 20% etylacetat:heksan) og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (1,62 g; 59% utbytte).

**Eksempel 26H.: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl))bis-(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

40 En blanding av produktet fra eksempel 26D (664mg, 2,10 mmol), produktet fra eksempel 26G (1,48 g, 2,45 mmol), 2 M natriumkarbonat (1400 mL, 2,80 mmol) og Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51,2 mg, 0,070 mmol) i DME (2800 mL) ble underkastet mikrobølgestråling ved 140°C i 20 minutter. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og deretter vasket med vann og saltvann og tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produktet ble rensset på silikagel under eluering med 30 til 70% etylacetat:heksan for å gi tittelforbindelsen (140 mg; 24% utbytte).

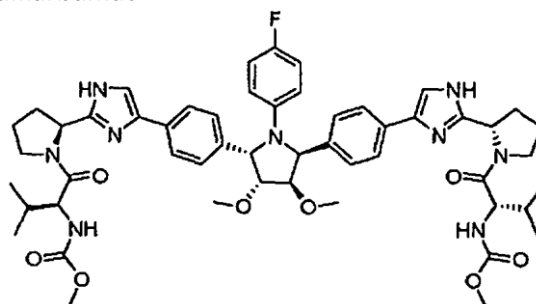
**Eksempel 26I: (2S,2'S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 26H (135 mg, 0,164 mmol) i diklormetan (2 mL) ved romtemperatur tilsatte man TFA (0,60 mL). Etter 3 h, ble løsemidlet fjernet og residuet fordelt mellom vann og 25% isopropylalkohol:CHCl<sub>3</sub>, nøytralisert med NaHCO<sub>3</sub>. Den organiske fase ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Residuet ble brukt direkte i den neste omsetning (98 mg; 96% utbytte).

**Eksempel 26J: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 26I (98 mg, 0,158 mmol) i DMF (2 mL) ved romtemperatur tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsørsyre (61 mg, 0,347 mmol), EDAC (66 mg, 0,347 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (53 mg, 0,347 mmol). Etter 3 h, ble blandingen overført til en separasjonstrakt med etylacetat og vann. Den organiske fase ble inndampet, og residuet ble rensed ved kromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 4% metanol:diklormetan) for å gi det ønskede materiale som et lysegult fast stoff (70 mg; 30% utbytte). <sup>1</sup>HNMR (MeOH-d<sub>4</sub>; 400 MHz): δ 7,55-7,30 (m, 6H), 7,25-6,96 (m, 8H), 6,45 (s, 2H), 5,12 (dd, J=5,43, 5,43 Hz, 2H), 4,20 (d, J=7,26 Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,36-1,93 (m, 101-1), 1,31 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 27: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 27A: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-3,4-diol**

En oppløsning av 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (2,24 g, 10,08 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (45 mL) ble behandlet med jodbenzendiacetat (7,95 g, 24,19 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 h. Blanding ble inndampet ved rotasjonsfordampning og residuet ble løst opp i 0,1M vandig svovelsyreoppløsning (20,6 mL) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blanding ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat. Blanding ble deretter sekvensielt behandlet med 4-fluoranilin (1,96 mL, 20,16 mmol), 4-bromfenylborsyre (3,64 g, 18,14 mmol) og absolutt etanol (40 mL). Blanding ble deretter varmet opp i et oljebad (110°C) under tilbakeløp i 20 h. Den mørkebrune blanding ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum. Residuet ble tatt opp i etylacetat (100 mL), vasket med vann (50 mL), 0,33M vandig kaliumfosfat tribasisk oppløsning (2 x 50 mL) og saltvann (50 mL). Den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning til en mørk rødbrun olje. Oljen ble løst opp i diklormetan-hexan, inndampet under vakuum og tørket under vakuum for å gi et mørkebrunt skum. Rensing ved silikagel-flashkromatografi under eluering med en trinnsvis gradient av 10% til 15% etylacetat/diklormetan gav rent produkt som et gult fast stoff (1,216 g, 24%).

**Eksempel 27B: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 27A (237 mg, 0,467 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (3 mL) og DMF (1 mL) under en nitrogenatmosfære og avkjølt til 0°C. Man tilsatte en 60% natriumhydriddispensjon



i mineralolje (56,1 mg, 1,402 mmol) porsjonsvis, og blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 min. Deretter tilsatte man rent jodmetan (65 mL, 1,028 mmol), fjernet kjølebadet og omrørte reaksjonsblandingen ved romtemperatur i 14,5 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet i etylacetat (50 mL) og vasket med mett vandig ammoniumkloridopløsning (25 mL), vann (2 x 25 mL), og saltvann (25 mL). Den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning. Det gule residuum ble rensset ved silikagel-flashkromatografi under eluering med 30% heksan/diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (206 mg, 82%).

**Eksempel 27C: (2S,3R,4R,5S)-1-(4-Fluorfenyl)-3,d-dimetoksy-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

En nitrogen-spylt kolbe ble fylt med produktet fra eksempel 27B (204 mg, 0,381 mmol), bis-(pinakalato)dibor (242 mg, 0,953 mmol), kaliumacetat (112 mg, 1,143 mmol) og vannfritt dioksan (2 mL). Blandingen ble spyllt med nitrogen i 30 min, man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)-diklorid-diklormetan kompleks (31,1 mg, 0,038 mmol), spyllte blandingen igjen med nitrogen i 5 min, og varmet opp i et oljebad ved 85°C i 6 h. Reaksjonsblandingen ble vakuumfiltrert gjennom et lite leie av celitt 545, de samlede faste stoffer ble grundig vasket med 5% metanol/diklormetan, og filtratet ble inndampet under vakuum, i det man skylte residuet med diklormetan/heksan for å gi et brunt fast stoff. Rensing ved silikagel-flashkromatografi under eluering med 5% etylacetat/diklormetan gav tittelforbindelsen som et laksefarget fast stoff (238 mg, 99%).

**Eksempel 27D: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

Et nitrogen-spylt 5-mL mikrobølgerør ble fylt med produktet fra eksempel 27C (237 mg, 0,377 mmol), produktet fra eksempel 26D (298 mg, 0,941 mmol) og en blanding av absolutt etanol (1,5 mL) og toluen (1,5 mL). Det hele ble bestrålt for å gi en grumsete orange blanding, og man tilsatte 1M vandig natriumkarbonat (0,941 mL, 0,941 mmol) og spyllte med nitrogen i 20 min. Man tilsatte 1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (30,8 mg, 0,038 mmol), spyllte blandingen igjen med nitrogen i 5 min, forseglet reaksjonsrøret med en krympekappe av aluminium, og varmet opp i en mikrobølgereaktor med omrøring ved 100°C i 1 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet i etylacetat (75 mL) og vasket med vann (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning til et mørkegult fast stoff. Rensing ved silikagel-flashkromatografi under eluering med 4% metanol/diklormetan gav tittelforbindelsen som et gult fast stoff (221 mg, 69%).

**Eksempel 27E: (S),4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

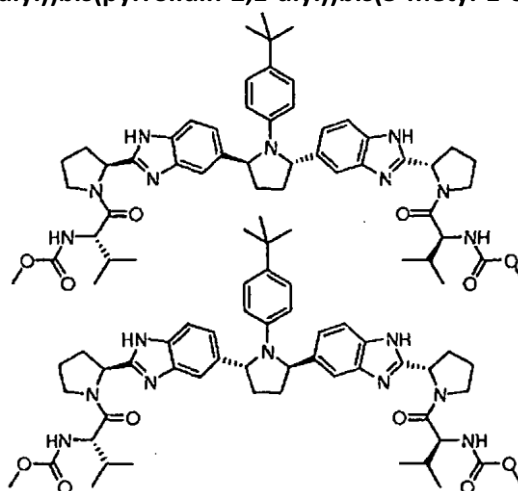
En oppløsning av produktet fra eksempel 27D (147,5 mg, 0,174 mmol) i vannfritt diklormetan (2 mL) under nitrogen ble behandlet med TFA (1 mL) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og skylt med 1:10 diklormetan-heksan (3 x 50 mL) for å gi et blekgult fast stoff (193 mg). Det faste TFA-salt ble løst opp i vannfri metanol (15 mL), behandlet med tørr Amberlite IRA-400(OH)-harpiks (1,66 g, på forhånd hadde man vasket 10 g våt harpiks (Supelco) med avionisert vann (3 x 25 mL) og metanol (3 x 25 mL) og deretter tørket den under vakuum) og omrørt i 2 h ved romtemperatur. Blandingens ble deretter vakuumfiltrert, den samlede harpiks ble vasket grundig med metanol, filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og ble residuet skylt med 1:10 diklormetan-heksan for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (94 mg, 0,145 mmol, 83%).

**Eksempel 27F: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

I en ovnstørket rundbunnet kolbe, løste man opp produktet fra eksempel 27E (92 mg, 0,142 mmol) i en blanding av DAMF (1 mL) og DMSO (1 mL) under nitrogen og avkjølte oppløsningen til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (53,5 mg, 0,305 mmol), EDAC

(61,1 mg, 0,312 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (47,8 mg, 0,312 mmol) og N-metylmorfolin (47 mL, 0,426 mmol). Man fjerner kjølebadet og rørte om ved romtemperatur i 15 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (50 mL) og vasket med mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (25 mL), vann (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning. Rensing ved silikagel-flashkromatografi under eluering med 5% metanol/diklormetan gav tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff (78 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (dd, J=17,67, 6,72 Hz, 12H), 0,97-1,37 (m, 3H), 1,41-2,29 (m, 11H), 3,53 (s, 6H), 3,69-3,86 (m, 4H), 4,04 (q, J=8,02 Hz, 2H), 4,12-4,23 (m, 2H), 5,07 (d, J=3,80 Hz, 2H), 5,35-5,48 (m, 2H), 6,31 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H), 6,74 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,12-7,71 (m, 12H), 11,53-12,31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 963 (M+H)<sup>+</sup>. Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 28: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 28A: 1,4-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

Sinkklorid (27,4g, 201 mmol), dietylamin (15,6 mL, 151 mmol) og t-butanol (14,4 mL, 151 mmol) ble slått sammen i benzen (151 mL) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære og omrørt i 2 h. 1-(4-Klor-3-nitrofenyl)etanon (30,1 g, 151 mmol) og 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (28 g, 101 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt kraftig i 20 h, og det faste produkt ble samlet ved filtrering og skylt med benzen, vann, metanol og diklormetan. Det faste stoff ble tørket i en vakuuovn.

**Eksempel 28B: 1,4-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

Produktet fra eksempel 28A (5,75 g, 14,48 mmol) ble løst opp i etanol (150 mL) ved romtemperatur og behandlet med natriumborhydrid (1,21 g, 31,9 mmol) porsjonsvis i løpet av 5 min. Oppløsningen ble varmet opp til 70°C i 1h og deretter avkjølt til romtemperatur, slukket med vann, ekstrahert i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet for å gi 4,81g (83%) av et elfenbenshvitt fast stoff.

**Eksempel 28C: 1,4-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dioldimetansulfonat**

Produktet fra eksempel 28B (4,81 g, 11,99 mmol) og trietylamin (5,85 mL, 42,0 mmol) ble løst opp i diklormetan (80 mL) ved romtemperatur og behandlet med metansulfonylchlorid (2,34 mL, 30,0 mmol) dråpevis i løpet av 10 min. Den dannede oppløsning ble omrørt i 2h og deretter inndampet til tørrhet, og brukt direkte i det neste trinn.

**Eksempel 28D: 1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 28C (6,6 g, 11,84 mmol) ble slemmet opp i DMF (30 mL), man tilsatte 4-tert-butylanilin (18,7 mL, 118 mmol), og oppløsningen ble varmet opp til 55°C i 2 h og deretter avkjølt og helt i vann og ekstrahert i diklormetan. De organiske stoffer ble inndampet og residuet ble rensset ved

kromatografi på en kiselgel 120g-kolonne under eluering med 0-5%etylacetat/heksan for å gi 4,41g (72%) av en tyktflytende olje.

**Eksempel 28E: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(N-(4-metoksybenzyl)-2-nitroanilin)**

5 Produktet fra eksempel 28D (4,41 g, 8,57 mmol) ble slått sammen, rent, med p-metoksybenzylamin (8,93 mL, 68,6 mmol) og varmet opp til 145°C i 1h. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og filtrert. Filtratet ble vasket med 0,5 M HCl, deretter NaHCO<sub>3</sub>-oppløsning og deretter med saltvann, inndampet og renset ved kromatografi på kiselgel med en 80g-kolonne under eluering med 0-50% etylacetat/heksan for å gi 4,13g (67%) av et orange skummete fast stoff.

10 **Eksempel 28F: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(N1-(4-metoksybenzyl)benzen-1,2-diamin)**

15 Produktet fra eksempel 28E (2 g, 2,79 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (15 mL), etanol (15 mL) og etylacetat (5 mL), og deretter tilsatte man platinoksid (0,254 g, 1,12 mmol) via THF-oppslemming. Kolben ble tømt for luft og spylt to ganger med nitrogen, deretter tømt for luft og åpnet mot en hydrogenballong. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h og deretter filtrert gjennom celitt, inndampet og renset ved kromatografi på kiselgel med en 80g-kolonne under eluering med 0-40% etylacetat/diklormetan for å gi den første topp av trans-produktet 0,508 g (28%).

**Eksempel 28G: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-(4-metoksybenzylamino)-5,1-fenyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksyilat**

20 Produktet fra eksempel 28F (0,422 g, 0,643 mmol) og diisopropyletylamin (0,674 mL, 3,86 mmol) ble løst opp i DMSO (6 mL) ved romtemperatur og behandlet med S-Boc-prolin (0,319 g, 1,48 mmol) fulgt av HATU (0,514 g, 1,35 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og renset ved kromatografi på kiselgel med en 40g-kolonne under eluering med 0-50% etylacetat i diklormetan for å gi 0,565 g (84%) av et gult fast stoff.

**Eksempel 28H: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-5,1-fenyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksyilat**

30 Produktet fra eksempel 28G (0,565 g, 0,538 mmol) ble løst opp i diklormetan (5 mL) og vann (0,25 mL) ved romtemperatur og behandlet med DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) porsjonsvis i løpet av 2 min. Blandingen ble fortynnet med natriumbikarbonatoppløsning, ekstrahert i diklormetan, inndampet og renset ved kromatografi på kiselgel med en 40g-kolonne under eluering med 0-15% metanol/diklormetan for å gi 0,355 g (81%) av et gult fast stoff.

**Eksempel 28I: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksyilat**

35 Produktet fra eksempel 28H ble løst opp i ren eddiksyre (3 mL) og varmet opp til 72°C i 2 h. Oppløsningen ble inndampet og deretter helt i vann og pH ble justert til ~7-8 med natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert i diklormetan, inndampet og renset ved kromatografi på kiselgel med en 40g-kolonne under eluering med 0-5%metanol/diklormetan for å gi 0,185 g (55%) av et lysegult fast stoff.

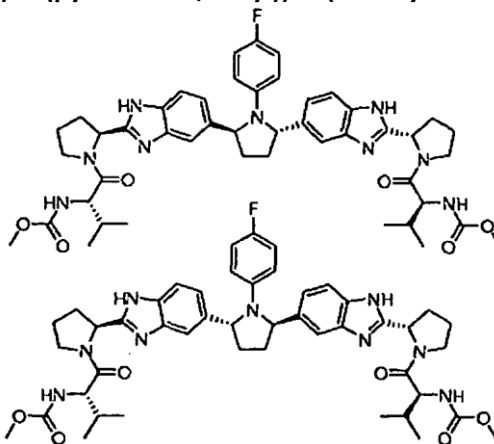
**Eksempel 28J: (S)-5,5'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol)**

40 Produktet fra eksempel 28I (0,204 g, 0,264 mmol) ble løst opp i THF (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med 4 M saltsyre i dioksan (2 mL). Blandingen ble inndampet til tørrhet og brukt direkte i det neste trinn.

**Eksempel 28K: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

5 Produktet fra eksempel 28J (0,150 g, 0,261 mmol) og diisopropyletylamin (0,365 mL, 2,09 mmol) ble løst opp i DMSO (3 mL) ved romtemperatur og behandlet med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,105 g, 0,601 mmol) fulgt av HATU (0,204 g, 0,536 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1h ved romtemperatur deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og rensed ved kromatografi på kiselgel med en 12g-kolonne under eluering med 0-8% metanol i diklormetan for å gi  
10 0,143 g (60%) av et gult fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,64-1,76 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 6H) 2,12-2,26 (m, 4H) 2,43 (dd, J=7,75, 4,07 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,04 (dd, J=11,49,6,51Hz, 2H) 5,12 (t, J=7,59 Hz, 2H) 5,35 (d, J=3,25 Hz, 2H) 6,25 (d, J=8,46 Hz, 2H) 6,85-6,96 (m, 2H) 7,07 (t, J=7,97 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,28 (d, J=8,35 Hz, 3H) 7,38 (dd, J=8,19, 1,90 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1H) 11,97-12,09 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca.  
15 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 29: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



20 **Eksempel 29A: 2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 28C (2,9 g, 5,2 mmol) og 4-fluoranilin (5,0 mL, 52,0 mmol) ble slått sammen, rent, og varmet opp til 45°C i 20 h deretter avkjølt og helt i vann og ekstrahert i diklormetan. De organiske stoffer ble inndampet, og residuet ble rensed ved kromatografi på kiselgel med en 120g-  
25 kolonne under eluering med 0-5% etylacetat/heksan for å gi 0,59g (24%) av en tyktflytende olje.

**Eksempel 29B: 4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(N-(4-metoksybenzyl)-2-nitroanilin)**

Produktet fra eksempel 29A (0,88 g, 1,86 mmol) ble slått sammen med 4-metoksy benzylamin (3,64 mL, 28,0 mmol) og varmet opp til 145°C i 1 h i en mikrobølgereaktor. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensed ved kromatografi på kiselgel med en 330g-  
30 kolonne under eluering med 0-60% etylacetat/heksan for å gi 0,79g (62%) av et orange skummete fast stoff.

**Eksempel 29C: 4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(2-nitroanilin)**

Produktet fra eksempel 29B (0,78 g, 1,15 mmol) ble løst opp i diklormetan (10 mL) ved romtemperatur og behandlet med TFA (1,8 mL, 23,0 mmol) i 3 h. Residuet ble inndampet og fordelt  
35 mellom diklormetan og natriumbikarbonatoppløsning. De organiske stoffer ble inndampet og rensed ved kromatografi på kiselgel med en 40g-kolonne under eluering med diklormetan for å gi 0,218 g (43%) av trans-isomeren.

**Eksempel 29D: 4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzen-1,2-diamin**

Produktet fra eksempel 29C (0,218 g, 0,50 mmol) ble løst opp i DMF (5 mL) og deretter tilsatte man platinoksid (0,226 g, 0,99 mmol) via THF-oppslemming. Kolben ble tømt for luft og spylt med nitrogen to ganger, deretter tømt for luft og åpnet mot en hydriogenballong. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h. Oppløsningen ble tatt med til det neste trinn uten rensing.

**Eksempel 29E: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-5,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Den ubehandlede DMF-oppløsning av produktet fra eksempel 29D ble behandlet med diisopropyletylamin (0,296 mL, 1,70 mmol) og S-Boc-prolin (0,192 g, 0,89 mmol) fulgt av HATU (0,322 g, 0,85 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1,5h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og renses ved kromatografi på kiselgel med en 12g-kolonne under eluering med 0-3% metanol i diklormetan for å gi 0,235 g (72%) av et gult fast stoff.

**Eksempel 29F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 29E ble løst opp i ren eddiksyre (2 mL) og varmet opp til 60°C i 1 h. Oppløsningen ble inndampet og deretter helt i vann, og pH ble justert til ~7-8 med natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert i diklormetan, inndampet og renses ved kromatografi på kiselgel med en 12g-kolonne under eluering med 0-20% etylacetat i diklormetan for å gi 0,124 g (55%) av et lysegult fast stoff.

**Eksempel 29G: (S)-5,5'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol)**

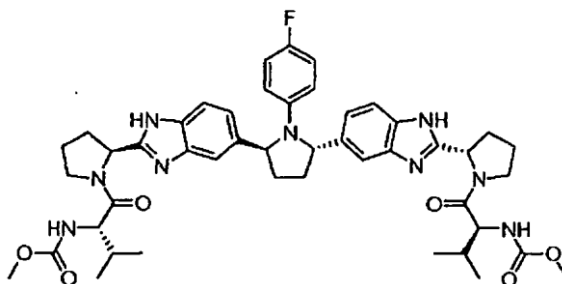
Produktet fra eksempel 29F (0,120 g, 0,163 mmol) ble løst opp i diklormetan (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med TFA (1 mL). Blandingen ble inndampet til tørrhet, løst opp i 25% isopropylalkohol/diklormetan og vasket med natriumbikarbonatoppløsning. De dannede faste stoffer ble avfiltrert og tørket, og de organiske stoffer ble inndampet og tørket for å gi tittelforbindelsen (0,062 g 72% utbytte) av et elfenbenshvitt fast stoff.

**Eksempel 29H: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Produktet fra eksempel 29G (0,062 g, 0,116 mmol) og diisopropyletylamin (0,101 mL, 0,58 mmol) ble løst opp i DMSO (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,051 g, 0,289 mmol) fulgt av HATU (0,092 g, 0,243 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og renses ved kromatografi på kiselgel med en 12g-kolonne under eluering med 0-7% metanol i diklormetan for å gi 0,021 g (21 %) av et gult fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,90 (m, 12H) 1,70 (s, 2H) 1,87-2,03 (m, 6H) 2,13-2,26 (m, 4H) 2,54-2,62 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,03-4,11 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,32-5,42 (m, 2H) 6,28 (dd, J=8,89, 4,34 Hz, 2H) 6,70-6,80 (m, 2H) 7,01-7,10 (m, 2H) 7,20 (d, J=9,32 Hz, 1H) 7,27-7,34 (m, 3H) 7,38 (dd, J=8,13, 2,71 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,02 Hz, 1H) 12,03 (s, 2H).

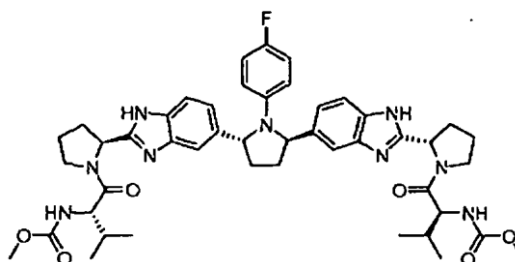
Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 30: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((2S,5S)-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**



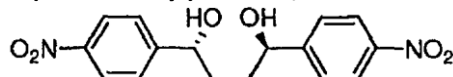
5 Produktet fra eksempel 29H ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/EtOH/MeOH/1,2-dikloretan/dietylamin (25/25/25/25/0.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,89 (m, 12H) 1,64-1,73 (m, 2H) 1,85-2,03 (m, 6H) 2,12-2,24 (m, 4H) 2,81-2,90 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,01-4,09 (m, 2H) 5,08-5,16 (m, 2H) 5,34 (q, J=6,65 Hz, 2H) 6,26 (dd, J=9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,67-6,78 (m, 2H) 7,03 (t, J=8,02 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,24-7,32 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1H) 12,01-12,07 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 31: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)-dikarbamat**



15 Produktet fra eksempel 29H ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/EtOH/MeOH/1,2-dikloretan/dietylamin (25/25/25/25/0,1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,69 (t, J=9,65 Hz, 2H) 1,82-2,06 (m, 6H) 2,09-2,26 (m, 4H) 3,04-3,23 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,73-3,90 (m, 4H) 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2H) 5,05-5,21 (m, 2H) 5,29-5,44 (m, 2H) 6,21-6,32 (m, 2H) 6,67-6,86 (m, 2H) 7,05 (t, J=8,78 Hz, 2H) 7,18 (s, 1H) 7,23-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,02 Hz, 1H) 12,04 (d, J=14,96 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

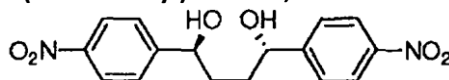
**Eksempel 32: (1R,4R)-1,4-bis(4-Nitrofenyl)butan-1,4-diol**



25 Til (S)-(-)-α,α-difenyl-2-pyrrolidinmetanol (2,71 g, 10,70 mmol) tilsatte man THF (80 mL) ved 23°C. Den meget tyntflytende suspensjonen ble behandlet med trimetylborat (1,44 g, 13,86 mmol) i løpet av 30 sekunder, og den dannede oppløsning ble blandet ved 23°C i 1h. Oppløsningen ble avkjølt til 16-19°C, og N,N-dietylanilinboran (21,45 g, 132 mmol) ble tilsatt dråpevis med en sprøyte i løpet av 3-5 min (forsiktig: kraftig H<sub>2</sub>-dannelse), mens den indre temperatur ble holdt ved 16-19°C. Etter 15 min, hadde H<sub>2</sub>-dannelsen opphørt. Til en atskilt beholder tilsatte man produktet fra eksempel 1A (22,04 g, 95 vekt%, 63,8 mmol), fulgt av THF (80 mL), for å danne en orange oppslemming. Etter avkjøling av oppslemmingen til 11°C, ble boranoppløsningen overført via via en kanyle til dionoppslemmingen i løpet av 3-5 min. Under dette tidsrom steg den indre temperatur av oppslemmingen til 16°C. Etter fullført tilsetning, ble reaksjonsblandingen holdt ved 20-27°C i ytterligere 2,5 h. Etter fullført reaksjon, ble blandingen avkjølt til 5°C og metanol (16,7 g, 521 mmol) ble dråpevis tilsatt i løpet av 5-10 min, mens

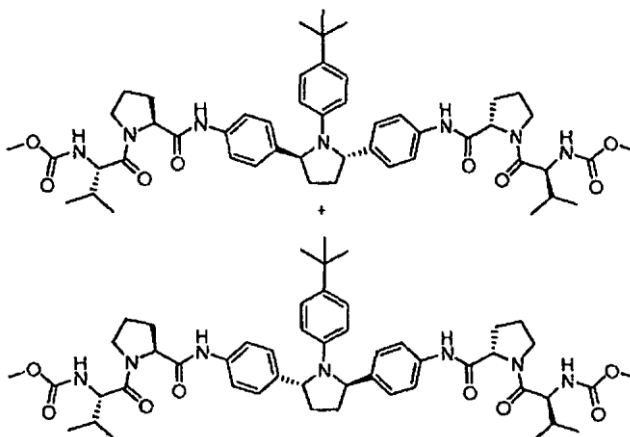
man holdt den indre temperatur <20°C (merk: kraftig H<sub>2</sub>-dannelse). Etter at den eksoterme reaksjon var opphørt (ca. 10 min), ble temperaturen justert til 23°C, og reaksjonsblandingen ble omrørt inntil det hadde funnet sted en fullstendig oppløsning av de faste stoffer. Etylacetat (300 mL) og 1M HCl (120 mL) ble tilsatt, og fasene ble atskilt. Den organiske fase ble deretter vasket suksessivt med 1M HCl (2 x 120 mL), H<sub>2</sub>O (65 mL) og 10% vandig NaCl (65 mL). De organiske stoffer ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Krystallisasjon av produktet fant sted under inndampingen. Oppslemmingen ble varmet opp til 50°C, og heptan (250 mL) ble tilsatt i løpet av 15 min. Oppslemmingen fikk deretter stå under omrøring ved 23°C i 30 min og ble filtrert. Den våte kake ble vasket med 3:1 heptan:etylacetat (75 mL), og de orange, krystallinske faste stoffer ble tørket ved 45°C i 24 h for å gi tittelforbindelsen (15,35 g, 99,3% ee, 61% utbytte), som var forurenset med 11% meso-isomer (vs. dl-isomer).

**Eksempel 33: (1S,4S)-1,4-bis(4-Nitrofenyl)butan-1,4-diol**



Produktet fra eksempel 1A (30 g, 95 vekt%, 91,4 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 32, i det man brukte (R)-(-)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinanol i stedet for (S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmetanol for å gi tittelforbindelsen (20,14 g, >99,55 ee, 61% utbytte), som var forurenset med 9,7% av meso-isomeren (vs. dl-isomer).

**Eksempel 34: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometyl)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl) bis(oksometyl)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 34A: 1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 1C (3,67 g, 7,51 mmol) og 4-tert-butylamin (11,86 ml, 75 mmol) i DMF (40 ml) ble omrørt under nitrogen ved 50°C i 4 h. Den dannede blanding ble fortynnet i etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 min og filtrert for å fjerne de faste stoffer. Filtratets organiske sjikt ble vasket to ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat i heksan (5% til 30%) for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble triturerert i et minimalt volum av 1:9 etylacetat/heksan for å gi et lysegult fast stoff som en blanding av trans- og cis-isomerer (1,21 g, 36%).

**Eksempel 34B: 4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin og 4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 34A (1,1 g, 2,47 mmol) i etanol (20 ml) og THF (20 ml) tilsatte man PtO<sub>2</sub> (0,22 g, 0,97 mmol) i en 50 ml trykkolbe, og det hele ble omrørt under 30 psi hydrogen ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat i heksan (20% til 60%). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer (trans-isomer, 0,51 g, 54%).

**Eksempel 34C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)-dipyrrolidin-1-karboksylat**

5 Til en blanding av produktet fra eksempel 34B (250 mg, 0,648 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (307 mg, 1,427 mmol) og HATU (542 mg, 1,427 mmol) i DMSO (10 ml) tilsatte man Hunig's base (0,453 ml, 2,59 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat i heksan (10% til 50%) for å gi tittelforbindelsen (500 mg, 99%).

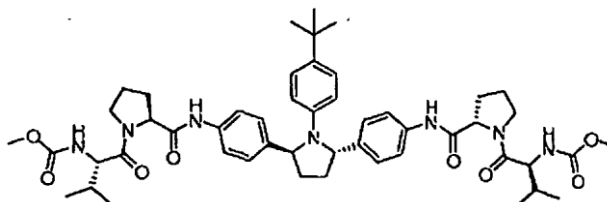
**Eksempel 34D: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid og (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid**

15 Til produktet fra eksempel 34C (498 mg, 0,638 mmol) i diklormetan (4 ml) tilsatte man TFA (6 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom 3:1 CHCl<sub>3</sub>:isopropylalkohol og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det vandige sjikt ble igjen ekstrahert med 3:1 CHCl<sub>3</sub>:isopropylalkohol. De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (345 mg, 93%).

**Eksempel 34E: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl) bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))-bis(3-metyl-1-oksobutan-2,-diyl)dikarbamat**

25 Produktet fra eksempel 34D (29,0 mg, 0,050 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) og N-metylmorfolin (0,027 ml, 0,250 mmol) ble slått sammen i DMF (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat i heksan (50% til 80%) for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble tritureert med etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (13 mg, 29%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,59-1,65 (m, 2H) 1,79-2,04 (m, 8H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,41-2,46 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,76-3,86 (m, 2H) 4,00 (t, J=7,56 Hz, 2H) 4,39-4,46 (m, 2H) 5,15 (d, J=7,00 Hz, 2H) 6,17 (d, J=7,70 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=7,37 Hz, 4H) 7,30 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,24 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H); (ESI+) m/z 895 (M+H)<sup>+</sup>. Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 35: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

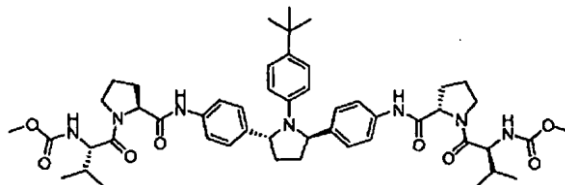


40 Produktet fra eksempel 34E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonnes under eluering med en 2:1-blanding av heksan:(2:1 isopropylalkohol:EtOH). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, J=5,42 Hz, 2H) 1,80-2,04 (m, 8H) 2,09-2,19 (m, 2H) 2,44-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,59-3,66 (m, 2H) 3,77-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, J=8,40 Hz, 2H) 4,42 (dd,



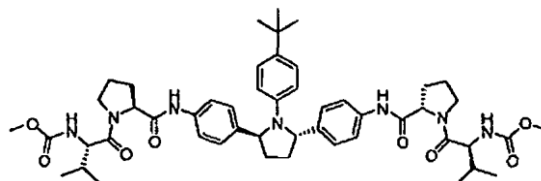
J=7,86, 4,83 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 36: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



Produktet fra eksempel 34E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 2:1-blanding av heksan:(2:1 isopropylalkohol:EtOH). Tittelforbindelsen var den andre av 2 diastereomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (d, J=6,51 Hz, 6H) 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, J=5,53 Hz, 2H) 1,82-2,04 (m, 8H) 2,09-2,18 (m, 2H) 2,41-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,67 (m, 2H) 3,75-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, J=7,26 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 4,88 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 37: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 37A: (S)-2,5-dioksopyrrolidin-1-yl-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoat**

Til en blanding av (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (19,66 g, 112 mmol) og N-hydroksysuksinimid (13,29g, 116 mmol) tilsatte man etylacetat (250 ml), og blandingen ble avkjølt til 0-5°C. Diisopropylkarbodiimid (13,88 g, 110 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 0-5°C i omtrent 1 time. Reaksjonsblanding ble varmet opp til romtemperatur. De faste stoffer (diisopropylurea biprodukt) ble filtrert og skylt med etylacetat. Filtratet ble inndampet under vakuum til en olje. Isopropylalkohol (200 ml) ble tilsatt til oljen, og blandingen ble varmet opp til ca. 50°C for å gi en homogen oppløsning. Etter avkjøling dannes krystallinske faste stoffer. De faste stoffer ble filtrert og vasket med isopropylalkohol (3 x 20 ml) og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (23,2 g, 77% utbytte).

**Eksempel 37B: (S)-1-((S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre**

Til en blanding av L-prolin (4,44g, 38,6 mmol), vann (20 ml), acetonitril (20 ml) og DIEA (9,5 g, 73,5 mmol) tilsatte man en oppløsning av produktet fra eksempel 37A (10g, 36,7 mmol) i acetonitril (20 mL) i løpet av 10 min. Reaksjonsblanding ble omrørt over natten ved romtemperatur. Oppløsningen ble inndampet under vakuum for å fjerne acetonitrilet. Til den dannede klare vannoppløsning tilsatte man 6N HCl (9 ml) inntil pH ~2. Oppløsningen ble overført til en separasjonstrakt og man tilsatte 25% NaCl (10 ml), blandingen ble ekstrahert med etylacetat (75 ml) og deretter igjen med etylacetat (6 x 20 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med 25% NaCl (2 x 10ml). Løsemidlet ble inndampet for å gi en tykk olje. Heptan ble tilsatt og løsemidlet ble inndampet for å gi et skum, som ble tørket under høyvakuum. Dietyleter ble tilsatt, og løsemidlet ble inndampet for å gi et skum, som ble tørket under høyvakuum for å gi tittelforbindelsen (10,67g) som et hvitt fast stoff.

Forbindelsen fra eksempel 37B kan også fremstilles i henhold til den følgende prosedyre:

I en kolbe fylte man *L*-valin (35 g, 299 mmol), 1N natriumhydroksidoppløsning (526 ml, 526 mmol) og natriumkarbonat (17,42 g, 164 mmol). Blandingen ble omrørt i 15 min for å løse opp de faste stoffer og deretter avkjølt til 15°C. Metylklorformiat (29,6 g, 314 mmol) ble langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble avkjølt til 15°C og pH ble justert til ~5,0 med konsentrert HCl-oppløsning. 100 ml 2-metyltetrahydrofuran (2-MetF) ble tilsatt, og justeringen av pH ble fortsatt inntil pH nådde ~2,0. 150 mL 2-MetF ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 min. Sjøktene ble separert og det vandige sjikt ekstrahert med 100 mL 2-MetF. De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og filtrert, og Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-kaken ble vasket med 50 mL 2-MetF. Produktetoppløsningen ble inndampet til ~100 mL, og skylt to ganger med 120 mL IPAc. 250 mL heptan ble langsomt tilsatt, og deretter ble blandingens volum inndampet til 300 mL. Blandingen ble varmet opp til 45°C, og 160 ml heptan ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur i 2h, omrørt i 30 min, filtrert og vasket med 2-MetF/heptan-blandingen (1:7, 80 mL). Den våte kake ble tørket ved 55°C i 24 h for å gi 47,1 g Moc-*L*-Val-OH-produkt som et hvitt fast stoff (90%).

Moc-*L*-Val-OH (150 g, 856 mmol), HOBt-hydrat (138 g, 899 mmol) og DMF (1500 ml) ble fylt på en kolbe. Blandingen ble omrørt i 15 min for å gi en klar oppløsning. EDC-hydroklorid (172 g, 899 mmol) ble tilsatt, og det hele ble blandet i 20 min. Blandingen ble avkjølt til 13°C og (L)-prolinbenzyl esterhydroklorid (207 g, 856 mmol) tilsatt. Trietylamin (109 g, 1079 mmol) ble deretter tilsatt i 30 min. Den dannede suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15°C og 1500 mL 6,7% NaHCO<sub>3</sub> tilsatt i 1,5 h, fulgt av tilsetning av 1200 mL vann i løpet av 60 min. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min, filtrert og vasket med vann/DMF-blandingen (1:2, 250 mL) og deretter med vann (1500 mL). Den våte kake ble tørket ved 55°C i 24 h for å gi 282 g produkt som et hvitt fast stoff (90%).

De dannede faste stoffer (40 g) og 5% Pd/Alumina ble fylt på en Parr-reaktor, fulgt av THF (160 mL). Reaktoren ble forseglet og spylt med nitrogen (6 x 20 psig) fulgt av hydrogenspyling (6 x 30 psig). Reaktoren ble trykkbelastet til 30 psig med hydrogen og omrørt ved romtemperatur i omtrent 15 timer. Den dannede oppslemming ble filtrert gjennom et GF/F-filter og inndampet til omtrent 135 g oppløsning. Heptan ble tilsatt (120 mL), og oppløsningen ble omrørt inntil det dannedes faste stoffer. Etter ytterligere 2-3 timer tilsatte man ytterligere heptan dråpevis (240 mL), og oppslemmingen ble omrørt i omtrent 1 time og deretter filtrert. De faste stoffer ble tørket for å gi tittelforbindelsen.

#### **Eksempel 37C: (1R,4R)-1,4-bis(4-Nitrofenyl)butan-1,4-diyldimetansulfonat**

Produktet fra eksempel 32 (5,01 g, 13,39 mmol) ble slått sammen med 2-metyltetrahydrofuran (70 mL) og avkjølt til -5°C, og N,N-diisopropyletylamin (6,81 g, 52,7 mmol) ble tilsatt i løpet av 30 sekunder. Atskilt fremstilte man en oppløsning av metansulfonsyreanhydrid (6,01 g, 34,5 mmol) i 2-metyltetrahydrofuran (30 mL) og tilsatte denne til diol oppslemming i løpet av 3 min. mens man holdt den indre temperatur mellom -15°C og -25°C. Etter omrøring i 5 min ved -15°C, ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen fikk langsomt varmes opp til 23°C og ble omrørt i 30 min. Etter fullført reaksjon, ble den ubehandlede oppslemming direkte videreført til det neste trinn.

#### **Eksempel 37D: (2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Til råproduktoppløsningen fra eksempel 37C (7,35 g, 13,39 mmol) tilsatte man 4-tert-butylanilin (13,4 g, 90 mmol) ved 23°C i løpet av 1 minutt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 65°C i 2 h. Etter fullføring, ble reaksjonsblandingen avkjølt til 23°C og fortynnet med 2-metyltetrahydrofuran (100 mL) og 1M HCl (150 mL). Etter atskillelse av fasene, ble den organiske fase behandlet med 1M HCl (140 mL), 2-metyltetrahydrofuran (50 mL) og 25 vekt% vandig NaCl (100 mL), og fasene ble atskilt. Den organiske fase ble vasket med 25 vekt% vandig NaCl (50 mL), tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum til omtrent 20 mL. Heptan (30 mL) og ytterligere 2-metyltetrahydrofuran ble tilsatt for å indusere krystallisasjon. Oppslemmingen ble inndampet ytterligere, og ytterligere heptan (40 mL) ble

langsomt tilsatt og oppslemmingen ble filtrert, i det man vasket med 2-metyltetrahydrofuran:heptan (1:4, 20 mL). De faste stoffer ble suspendert i MeOH (46 mL) i 3 h og filtrert, og det fuktige faste stoff ble vasket med ytterligere MeOH (18 mL). Det faste stoff ble tørket ved 45°C i en vakuumovn i 16 h for å gi tittelforbindelsen (3,08 g, 51% 2-trinns utbytte).

5 **Eksempel 37E: 4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

Til et 160 ml Parr-miksers hydrogeneringsbeholder tilsatte man produktet fra eksempel 37D (2 g, 4,49 mmol), fulgt av 60 ml THF, og Raney-nikkel Grace 2800 (1 g, 50 vekt% (tørr basis)) under en strøm av nitrogen. Reaktoren ble satt sammen og spylt med nitrogen (8 x 20 psig) fulgt av spyling med hydrogen (8 x 30 psig). Reaktoren ble deretter trykkbelastet til 30 psig med hydrogen, og omrøring (700 rpm) ble startet og fortsatt i til sammen 16 h ved romtemperatur. Oppslemmingen ble filtrert ved 10 vakuumfiltrering ved bruk av et GF/F Whatman glassfiberfilter. Inndamping av filtratet for å gi en oppslemming, fulgt av tilsetning av heptan og filtrering, gav urensert tittelforbindelse, som ble tørket og brukt direkte i det neste trinn.

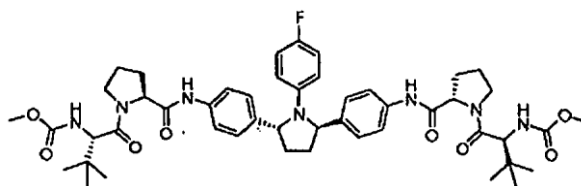
15 **Eksempel 37F: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 37E (1,64 g, 4,25 mmol) i DMF (20 mL), produktet fra eksempel 37B (2,89 g, 10,63 mmol) og HATU (4,04 g, 10,63 mmol) i DMF (150 mL) tilsatte man trietylamin (1,07 g, 10,63 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Man helte 20 mL vann i reaksjonsblandingen, den dannede hvite felning ble filtrert, og det faste stoff ble vasket med vann (3x5 mL). Det faste stoff ble blåsetørket i 1h. Råproduktet ble fylt på en silikagelkolonne og eluert med en gradient som startet med etylacetat/heptan (3/7) og endte med rent etylacetat. De 20 ønskede fraksjoner ble slått sammen og løsemidlet ble avdestillert for å gi et meget lysegult fast stoff, som ble tørket ved 45°C i en vakuumovn med nitrogenspyling i 15 h for å gi tittelforbindelsen (2,3 g, 61% 25 utbytte). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, J=5,42 Hz, 2H) 1,80-2,04 (m, 8H) 2,09-2,19 (m, 2H) 2,44-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,59-3,66 (m, 2H) 3,77-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, J=8,40 Hz, 2H) 4,42 (dd, J=7,86, 4,83 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H).

Alternately kan produktet fra eksempel 37E (11,7 g, 85 vekt%, 25,8 mmol) og produktet fra eksempel 37B (15,45 g, 56,7 mmol) suspenderes i EtOAc (117 mL), diisopropyletylamin (18,67 g, 144 mmol) tilsettes, og oppløsningen avkjøles til 0°C. I en atskilt kolbe, løses 1-propanfosfonsyre-cyklisk anhydrid (T3P®) (46,0 g, 50 vekt% i EtOAc, 72,2 mmol) opp i EtOAc (58,5 mL) og fylles på en tilføringstrakt. T<sub>3</sub>P-oppløsningen tilsettes dråpevis til reaksjonsblandingen i løpet av 3-4 h og omrøres inntil reaksjonen er fullført. Reaksjonsblandingen varmes opp til romtemperatur og vaskes med 1M HCl/7,5 vekt% NaCl (100 mL), vaskes deretter med 5% NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), og vaskes deretter med 5% NaCl oppløsning (100 mL). Oppløsningen inndampes til omtrent 60 mL, EtOH (300 mL) tilsettes, og oppløsningen inndampes til 84 g oppløsning.

En porsjon av EtOH-oppløsningen av produktet (29 g) ble varmet opp til 40°C, og man tilsatte 134 g 40 vekt% EtOH i H<sub>2</sub>O. En oppslemming av frø i 58 vekt/vekt-% EtOH/H<sub>2</sub>O ble tilsatt, ble omrørt ved 40°C i flere timer og deretter avkjølt til 0°C. Oppslemmingen ble deretter filtrert og vasket med 58 vekt/vekt-% EtOH/H<sub>2</sub>O. Produktet ble tørket ved 40-60°C under vakuum og deretter rehydrert ved å plassere en skål med vann i vakuumovnen, for å gi tittelforbindelsen. Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 38: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



5 **Eksempel 38A: (1S,4S)-1,4-bis(4-Nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 37C, i det man brukte produktet fra eksempel 33 i stedet for produktet fra eksempel 32.

**Eksempel 38B: (2R,5R)-1-(4-Fluorfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 37D, i det man brukte 4-fluoranilin i stedet for 4-tert-butylanilin.

**Eksempel 38C: 4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 38B (2,34 g, 5,74 mmol) i 1:1 etanol:THF (60 ml) i en 250 mL trykkløse av rustfritt stål tilsatte man PtO<sub>2</sub> (0,47 g, 2,06 mmol), og den dannede blanding ble plassert under H<sub>2</sub>-trykk (30 psi) og omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran, og filtratet ble inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-65% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (0,736 g, 37%).

**Eksempel 38D: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

20 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 38C (3,54 g, 10,19 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (5,48 g, 25,5 mmol) og HATU (9,69 g, 25,5 mmol) i vannfritt NMP (50mL) tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (5,29 ml, 30,6 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30-45 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (500mL). Det felte produkt ble filtrert og vasket med vann (3x100mL), natriumbikarbonatoppløsning (50mL) og vann (50mL). Produktet ble tørket ved 40°C i 15 h. Dette materiale (8,5g) ble ført gjennom en pute av silikagel og eluert med etylacetat for å gi det hvite faste produkt (7,9g, 99%).

**Eksempel 38E: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

30 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 38D (7,9 g, 10,65 mmol) i diklormetan (50mL) tilsatte man 5M HCl-oppløsning i isopropylalkohol (50mL), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Løsemidlet ble inndampet ved rotavap under vakuum, og råmaterialet ble tatt opp i diklormetan som inneholdt 20% metanol (200mL). Oppløsningen ble vasket med 5% ammoniumhydroksidoppløsning (90mL) og saltvann (50mL) og tørket over MgSO<sub>4</sub>. Oppløsningen ble filtrert og inndampet for å gi 6,5g urensed produkt. Dette materiale ble rekrystallisert fra etylacetat/heptan (8/2) for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 87% utbytte).

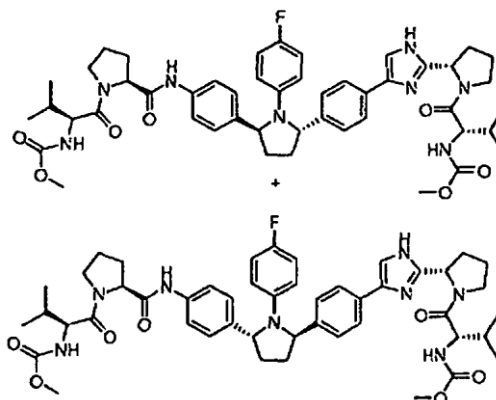
**Eksempel 38F: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

40 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 38E (4,14 g, 7,64 mmol), (S)-2-metoksykarbonyl-amino-3,3-dimetylsmørsyre (3,62 g, 19,11 mmol) og EDAC (3,66 g, 19,11 mmol) i vannfritt DMF (80mL) tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (2,96 g, 22,93 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Reaksjonsblandingen ble helt i 400 mL vann, og den dannede hvite felning ble filtrert og vasket med vann (3x50mL), natriumbikarbonat (50mL) og vann (50mL), og tørket ved 45°C i en vakuumovn med nitrogenspyling i 15 h for å gi 7,0 g råprodukt. Råproduktet ble fylt på en

silikagelkolonne (150g silika) og eluert med en gradient som startet med etylacetat/heptan (7/3) og endte med etylacetat. De ønskede fraksjoner ble slått sammen og løsemidlet ble avdestillert for å gi en meget lysegul olje, som ble triturerert med MTBE/heptane (1:9) i 1h. Det således beholdte hvite faste stoff ble filtrert og tørket i en vakuumnovn med nitrogenspyling for å gi 6,1g produkt. Det faste stoff (5,5 g) ble

5 løst opp i 16mL metanol, og denne oppløsning ble tilsatt til vann (220 mL) i en 500mL kolbe. Oppslemmingen ble omrørt i 30 min, og det faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket ved 45°C med nitrogenspyling i 15 h for å gi tittelforbindelsen (5,4 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,64 (d, J=5,53 Hz, 2H) 1,78 -1,93 (m, 6H) 1,94-2,06 (m, 2H) 2,09-2,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 10 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 39: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{{(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-{{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-L-prolinamid (ACD v12) og N'-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{{(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-{{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-inudazol-d-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-L-prolinamid (ACD v12)**



**Eksempel 39A: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

20 Man tilsatte benzen (108 mL) til vannfritt sink(II)-klorid (19,62 g, 144 mmol), fulgt av tilsetning av dietylamin (11,16 mL, 108 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Man tilsatte 2-brom-1-(4-bromfenyl)etanon (20 g, 72,0 mmol) og 1-(4-nitrofenyl)etanon (17,83 g, 108 mmol) sammen og omrørte blandingen i 18 h. Man tilsatte 5% vandig svovelsyre (50 mL) og omrørte kraftig, og deretter ble produktet samlet ved filtrering, skylt med benzen, 25 vann, metanol og diklormetan, og tørket under vakuum for å gi produktet (15,0 g, 58% utbytte, fargeløst pulver).

**Eksempel 39B: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

Man løste opp produktet fra eksempel 39A (3,64 g, 10,05 mmol) i etanol (67 mL) og tilsatte natriumborhydrid (0,837 g, 22,11 mmol) porsjonsvis. Etter omrøring i 1 h ved romtemperatur, ble 30 blandingen filtrert gjennom celitt og vasket med metanol og etylacetat, og filtratet ble inndampet til et fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i etylacetat (200 mL) og ekstrahert med 1N vandig HCl (200 mL) og deretter saltvann, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet til en fargeløs olje (3,68 g, 100%), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

**Eksempel 39C: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyldimetansulfonat**

35 Man løste opp produktet fra eksempel 39B (3,68 g, 10,05 mmol) i diklormetan (167 mL) og avkjølte oppløsningen i et isbad, fulgt av dråpevis tilsetning av trietylamin (4,20 mL, 30,1 mmol) og metansulfonylchlorid (1,96 mL, 25,1 mmol). Etter omrøring i 15 min, ble oppløsningen inndampet til et fast stoff (5,25 g, 100%), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

**Eksempel 39D: 2-(4-Bromfenyl)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Man løste opp produktet fra eksempel 39C (5,25 g, 10,05 mmol) i DMF (31 mL) og tilsatte deretter 4-fluoranilin (9,65 mL, 101 mmol) og varmet opp oppløsningen til 50°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og 1N vandig HCl ble tilsatt (100 mL), hvoretter man ekstraherte med etylacetat (2 x 200 mL), deretter slo sammen de organiske ekstrakter, vasket med saltvann, tørket og inndampet til en ravgul olje, til hvilken man tilsatte metanol (10 mL), og etter 3 h dannedes et gult fast stoff (1,05 g, 24%) som tittelforbindelse som en 1/1-blanding av trans-pyrrolidinisomerer.

**Eksempel 39E: 1-(4-Fluorfenyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

Man løste opp produktet fra eksempel 39D (1,05 g, 2,38 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (0,725 g, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,194 g, 0,238 mmol) og kaliumacetat (0,35 g, 3,57 mmol) i dioksan (20 mL), og deretter boblet man nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, hvoretter man varmet opp til 100°C i 1,5 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og deretter filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat (20 mL).

Filtratet ble tørket og inndampet, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 10-50% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,09 g, 94%) som et gult fast stoff og en 1/1-blanding av trans-stereoisomerer.

**Eksempel 39F: (2S)-tert-Butyl-2-(4-(4-(1-(4-fluorfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Man løste opp produktet fra eksempel 39E (1,05 g, 2,15 mmol), produktet fra eksempel 26D (0,748 g, 2,365 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,176 g, 0,215 mmol) i en blanding av toluen (10 mL), etanol (10 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonatoppløsning (2,58 mL, 2,58 mmol) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, og varmet deretter opp til 90°C i 3 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, og vann (20 mL) ble tilsatt, deretter ekstraherte man med diklormetan (50 mL), tørket deretter, inndampet, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 g, 72%) som et gult fast stoff og en 1/1-blanding av trans-stereoisomerer.

**Eksempel 39G: (2S)-tert-Butyl-2-(4-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 39F (300 mg, 0,502 mmol) ble løst opp i etanol (5 mL) og THF (5 mL), og deretter tilsatte man platin(IV)-oksid (22,8 mg, 0,1 mmol) og en hydrogenballong og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 2,5 h. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt og vasket med metanol (10 mL) og deretter inndampet for å gi tittelforbindelsen (285 mg, 100%) som et fargeløst halvfast stoff og en 1/1-blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 39H: (2S)-tert-butyl-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Man løste opp produktet fra eksempel 39G (285 mg, 0,502 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre (162 mg, 0,753 mmol), HATU (305 mg, 0,803 mmol) og Hunig's base (0,263 mL, 1,506 mmol) i DMSO (5 mL) og rørte om ved romtemperatur i 1h. Diklormetan (50 mL) ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med vann (2 x 50 mL), det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet, og residuet ble løst opp i metanol (10 mL) fulgt av tilsetning av kaliumkarbonat (400 mg, 2,89 mmol) og omrøring av den klargule oppløsning ved romtemperatur i 30 min. Oppløsningen ble deretter filtrert og filtratet inndampet til en olje, som ble løst opp i en 95/5 diklormetan/metanol-blanding (50 mL) og ekstrahert med vann (20 mL). Det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet for å gi tittelproduktet (350 mg, 91%) som et lysegult fast stoff og en 1/1-blanding av stereoisomerer.

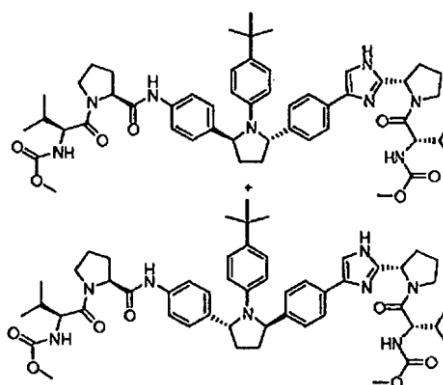
**Eksempel 39I: (2S)-N-(4-(1-(4-Fluorfenyl)-5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid-hydrokloridsalt**

Man løste opp produktet fra eksempel 39H (350 mg, 0,458 mmol) i 4M saltsyre i dioksan-oppløsning (6 mL) og rørte om oppløsningen ved romtemperatur i 30 min, hvorefter blandingen ble inndampet under høyvakuum til et fast stoff (omtrent 310 mg) som et hydrokloridsalt, som ble brukt direkte i den neste omsetning.

**Eksempel 39J: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12) og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12)**

Til en blanding av produktet fra eksempel 39I (300 mg, 0,45 mmol), (S)-2-(metoksykarbonyl-amino)-3-metylsmørsyre (173 mg, 0,99 mmol) og HATU (428 mg, 1,125 mmol) i DMSO (5 ml) tilsatte man Hunig's base (0,786 mL, 4,5 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Diklormetan (50 mL) ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med vann (2 x 25 mL), og det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet og residuet løst opp i metanol (15 mL), fulgt av tilsetning av kaliumkarbonat (300 mg, 2,17 mmol) og omrøring ved romtemperatur i 20 min. Oppløsningen ble deretter filtrert og filtratet inndampet til en olje, som ble løst opp i en 95/5 diklormetan/metanol-blanding (50 mL) og ekstrahert med vann (20 mL). Det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet, og residuet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-25% metanol i diklormetan for å gi tittelforbindelsen (0,13 g, 33%) som et fargeløst fast stoff og som en 1/1-blanding av diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,64 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J=1,7 Hz, 1H) 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 40: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12) og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12)**



**Eksempel 40A: 2-(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 39C (10,86 g, 20,79 mmol), DMF (65 mL) og 4-tert-butylanilin (26,5 mL, 166 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39D for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 50%, gult fast stoff) som en blanding av cis- og trans-pyrrolidin-stereoisomerer.

**Eksempel 40B: 1-(4-tert-Butylfenyl)-2-(4-nitrofenyl)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 40A (2,0 g, 4,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (1,27 g, 5,01 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,681 g, 0,834 mmol) og kaliumacetat (0,614 g, 6,26 mmol) i dioksan (35 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39E for å gi tittelforbindelsen (1,5 g, 68%, gult fast stoff) som en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 40C: (2S)-tert-Butyl-2-(4-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 40B (0,7 g, 1,33 mmol), (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (0,462 g, 1,463 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,109 g, 0,133 mmol) i en blanding av toluen (6 mL), etanol (6 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonat-oppløsning (1,6 mL, 1,6 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39F for å gi tittelforbindelsen (0,66 g, 78%, gult fast stoff) som en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 40D: (2S)-tert-Butyl-2-(4-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 40C (1,37 g, 2,153 mmol), i etanol (10 mL) og THF (10 mL), deretter tilsatte man platin(IV)-oksid (196 mg, 0,862 mmol) og en hydrogenballong og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 48 h. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet i henhold til prosedyren i eksempel 39G for å gi tittelforbindelsen (1,3 g, 100%) som en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 40E: (2R)-tert-Butyl-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 40D (1,3 g, 2,146 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre (1,386 g, 6,44 mmol), HATU (1,305 g, 3,43 mmol) og Hunig's base (1,124 mL, 6,44 mmol) i DMSO (20 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39H for å gi tittelforbindelsen (1,01 g, 59%) som en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 40F: (2R)-N-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid-hydrokloridsalt**

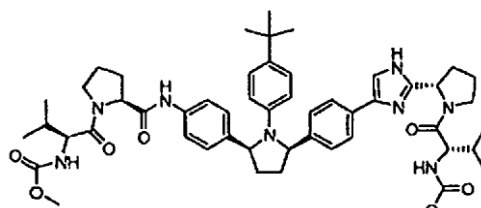
Produktet fra eksempel 40E (610 mg, 0,76 mmol), i 2M saltsyre i dioksan-oppløsning (10 mL), ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39I for å gi tittelforbindelsen (495 mg) som et hydrokloridsalt og en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 40G: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12) og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-L-prolinamid (ACD v12)**

Produktet fra eksempel 40F (372 mg, 0,617 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (324 mg, 1,851 mmol), HATU (821 mg, 2,16 mmol) i DMSO (6 ml) og Hunig's base (1,078 ml, 6,17 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39J. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renses ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (68 mg, 12% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1/1-blanding av diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,96 (m, 12H), 1,10 (s, 9H), 1,65 (d, J=6,07 Hz, 2H), 1,82-2,0=1 (m, 8H), 2,07-2,20 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 3H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,43 (dd, J=7,97, 4,93 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=6,99, 2,87 Hz, 1H), 5,17 (d, J=6,40 Hz, 2H), 6,20 (d, J=8,89 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,51, 2,87 Hz, 4H), 7,30 (t, J=9,11 Hz, 2H), 7,37 (d, J=1,84 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,02 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,68 (s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

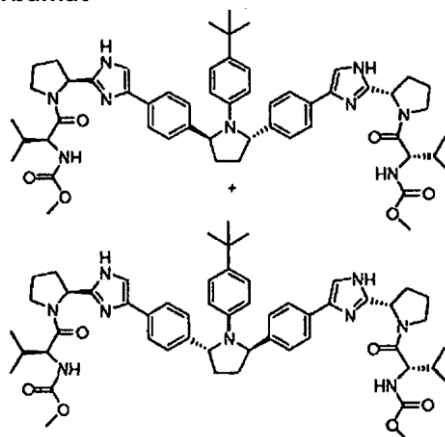


**Eksempel 41: *N*-(Metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-((2*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-((2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12)**



5 Produktet fra eksempel 40F (493 mg, 0,818 mmol), (*S*)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (430 mg, 2,454 mmol), HATU (1088 mg, 2,86 mmol) i DMSO (8,2 mL) og Hunig's base (1,5 mL, 8,59 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39J. Deretter ble residuet fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensset ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TPA) for å gi tittelforbindelsen (80 mg, 1% utbytte, hvitt fast stoff). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 0,89-1,04 (m, 12H), 1,20 (s, 9H), 1,86-2,12 (m, 10H), 2,15-2,27 (m, 3H), 2,43-2,49 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,52 (dd, *J*=7,86, 4,61 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=5,20 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J*=6,99, 3,31 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=1,73 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,81 Hz, 4H), 7,65 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 7,77 (d, *J*=8,24 Hz, 2H), 10,30 (s, 1H), 11,76 (s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

10 **Eksempel 42: Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 42A: 1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-diol**

Produktet fra eksempel 26E (3,42 g, 8,63 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 39B, for å gi tittelproduktet (3,45 g, 100% utbytte, fargeløs olje).

25 **Eksempel 42B: 1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat**

Produktet fra eksempel 42A (3,45 g, 8,63 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 39C for å gi tittelproduktet (4,8 g, 100%).

**Eksempel 42C: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin**

30 Produktet fra eksempel 42B (5,2 g, 9,35 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 39D, i det man brukte 4-*tert*-butylanilin (11,91 mL, 74,8 mmol) i stedet for 4-fluoranilin for å gi tittelproduktet (3,89 g, 81 %) som en blanding av isomerer.

**Eksempel 42D: 1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)pyrrolidin**

Man løste opp produktet fra eksempel 42C (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,617 g, 0,756 mmol) og kaliumacetat (3,34 g, 34,0 mmol) i dimetoksyetan (70 mL) og boblet nitrogenegass gjennom oppløsningen i 10 min. Deretter varmet man opp til 85°C i 1 h. Oppløsning ble avkjølt til romtemperatur og deretter filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat (20 mL), filtratet ble tørket og deretter inndampet, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-10% etylacetat i heksan fulgt av triturering av det dannede faste stoff med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (1,14 g, 25%) som en 1/1-blanding av trans-stereoisomerer.

**Eksempel 42E: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

Man løste opp produktene fra eksempel 42D (0,915 g, 1,506 mmol), produktet fra eksempel 26D (1,429 g, 4,52 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,123 g, 0,151 mmol) i en blanding av toluen (7 mL), etanol (7 mL) og en 2N vandig natriumbikarbonatoppløsning (2,64 mL, 5,28 mmol) og boblet nitrogenegass gjennom oppløsningen i 10 min, hvorefter man varmet opp til 100°C i 3 h. Oppløsning ble avkjølt til romtemperatur og vann (20 mL) ble tilsatt, deretter ekstraherte man med diklormetan (50 mL), tørket deretter og dampet inn, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-80% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,93 g, 75%) som en 1/1-blanding av trans-stereoisomerer.

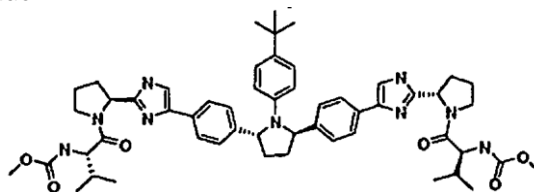
**Eksempel 42F: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)hydrokloridsalt**

Produktet fra eksempel 42E (1,11 g, 1,344 mmol) i 4M saltsyre i dioksan-oppløsning (5 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 391 for å gi tittelforbindelsen (1,12 g) som et hydrokloridsalt og en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 42G: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

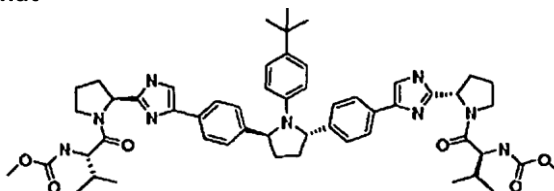
Til en blanding av produktene fra eksempel 42F (1,04 g, 1,662 mmol), (S)-2-(metoksykarbonyl-amino)-3-metylsmørsyre (0,728 g, 4,15 mmol) og HATU (1,295 g, 3,41 mmol) i DMSO (20 mL) tilsatte man Hunig's base (2,322 mL, 13,29 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Vann (20 mL) ble tilsatt for å danne et fast stoff, som ble løst opp i diklormetan og rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-5% metanol i diklormetan for å gi et fast stoff, som ble fortynt med acetonitril og vann (0,1% TFA) og ytterligere rensed ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1 % TFA) for å gi tittelforbindelsen (92 mg, 6% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1/1-blanding av diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 43: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



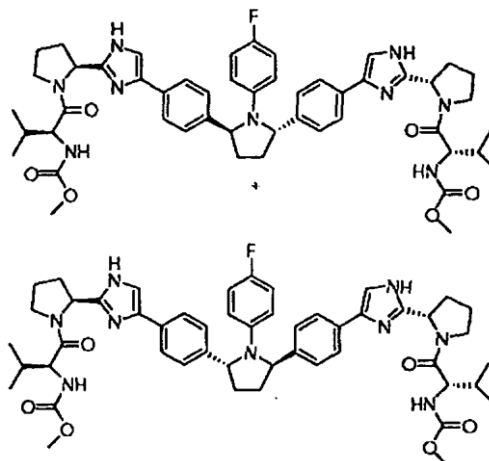
5 Produktet fra eksempel 42G ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (80/10/10). Tittelforbindelsen var den første av 2 diastereomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

15 **Eksempel 44: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



20 Produktet fra eksempel 42G ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (80/10/10). Tittelforbindelsen var den andre av 2 diastereomerer som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

25 **Eksempel 45: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2'S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 45A: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 42B (5,2 g, 9,35 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 39D for å gi tittelproduktet (6,41 g, 48%) som en blanding av cis- og trans-isomerer.

**Eksempel 45B: 1-(4-Fluorfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)-pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 45A (2,17 g, 4,57 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 42D og renses ved kolonnekromatografi på kiselgel, under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-15% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,65 g, 64%) som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer.

**Eksempel 45C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

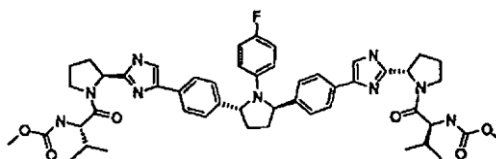
Produktet fra eksempel 45B (1,0 g, 1,756 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 42E for å gi tittelproduktet (1,0 g, 72%) som en blanding av cis- og trans-isomerer.

**Eksempel 45D: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Produktet fra eksempel 45C (150 mg, 0,19 mmol) ble løst opp i diklormetan (1 mL) og TFA (1 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Deretter dampet man inn blandingen under høyvakuum for å gi et fast stoff, som ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renses ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (62 mg, 55% utbytte) som en 1/1-blanding av trans-diastereomerer som ble eluert før cis-isomeren.

**Eksempel 45E: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

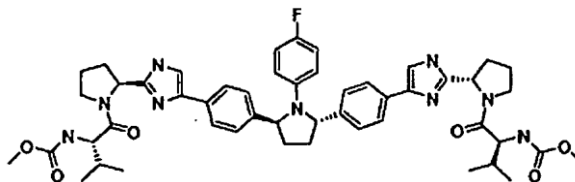
Til en blanding av produktet fra eksempel 45D (47 mg, 0,08 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (29 mg, 0,168 mmol) og HATU (61 mg, 0,16 mmol) i DMSO (0,8 mL) tilsatte man Hunig's base (0,035 mL, 0,2 mmol), og det hele ble omsatt i henhold til prosedyren i eksempel 39J. Deretter ble residuet fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renses ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (54 mg, 75% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1/1-blanding av diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, J=8,13 Hz, 3H), 7,46-7,57 (m, J=8,24 Hz, 1H), 7,38 (d, J=1,84 Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, J=6,72 Hz, 2H), 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 46: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Produktet fra eksempel 45E ble renses ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (85/7,5/7,5). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, J=8,13 Hz, 3H), 7,46-7,57 (m, J=8,24 Hz, 1H), 7,38 (d, J=1,84 Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, J=6,72 Hz, 2H),

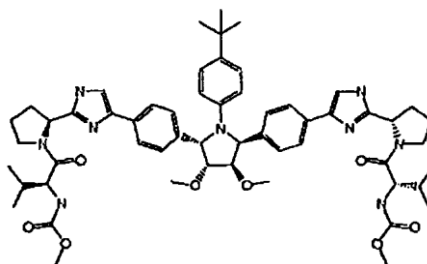
4,05 (t,  $J=8,40$  Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

5 **Eksempel 47: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



10 Produktet fra eksempel 45E ble rensed ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (85/7,5/7,5).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m,  $J=8,13$  Hz, 3H), 7,46-7,57 (m,  $J=8,24$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=1,84$  Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m,  $J=6,72$  Hz, 2H), 4,05 (t,  $J=8,40$  Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en  $EC_{50}$ -verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

15 **Eksempel 48: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



20 **Eksempel 48A: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(Benzyloksy)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-3,4-diol**  
Til en oppløsning av (1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-diyl)dietan-1,2-diol (200 mg, 0,90 mmol) i metanol (6 ml) og diklormetan (3 ml) tilsatte man jodbenzendiacetat (696 mg, 2,16 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Oppløsning ble inndampet, og til residuet tilsatte man 0,1M  $H_2SO_4$  (4 ml), og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 18 h. pH ble justert til ~6 med fast  $NaHCO_3$ , 4-tert-butylanilin (287 ml, 1,80 mmol) ble tilsatt, fulgt av 4-benzyloksyfenylborsyre (369 mg, 1,62 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (4 ml), og det hele ble omrørt ved 60°C i 2 h. Løsemiddel ble inndampet og residuet løst opp i etylacetat, vasket med  $H_2O$ , 0,33M  $K_3PO_4$ , saltvann, tørket ( $Na_2SO_4$ ), filtrert og inndampet for å gi råprodukt som ble rensed ved kromatografi på kiselgel under eluering med 0-20% etylacetat/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (249 mg, 46%).

25 **Eksempel 48B: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(Benzyloksy)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin**

30 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 48A (200 mg, 0,33 mmol) i THF (2,1 ml) og DMF (0,7 ml) ved 0°C tilsatte man porsjonsvis natriumhydrid, 60% i mineralolje (40,0 mg, 1,0 mmol), og omrøringen fortsatte ved 0°C i 20 min. Jodmetan (0,046 ml, 0,734 mmol) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur over natten. Det hele ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet  $NH_4Cl$ ,  $H_2O$  og saltvann, tørket ( $Na_2SO_4$ ), filtrert og inndampet for å gi råprodukt, som ble rensed ved kromatografi på kiselgel under eluering med 0-20% etylacetat/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (170 mg, 80%).

**Eksempel 48C: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrolidin-2,5-diyl)difenol**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 48B (168 mg, 0,268 mmol) i metylacetat (3 ml) tilsatte man 10% palladium-på-kull (17 mg), og kolben ble tømt for luft og fylt opp med H<sub>2</sub>-gass. Oppløsningen ble omrørt under en ballong av H<sub>2</sub>-gass i 20 h, filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat og metanol. Filtratet ble inndampet, og residuet ble azeotropisert med eter for å gi tittelforbindelsen (120 mg, 100%) som et hvitt fast stoff.

**Eksempel 48D: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene) bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat)**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 48C (117 mg, 0,261 mmol) i DMF (1,3 ml) tilsatte man K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 mg, 0,588 mmol) og 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (0,101 ml, 0,575 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 100°C i 1 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi en olje, som ble rensset ved kromatografi på kiselgel under eluering med 0-20% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (195 mg, 73,7 % utbytte).

**Eksempel 48E: (2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksy-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

Til et trykkrør tilsatte man produktet fra eksempel 48D (193 mg, 0,191 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (102 mg, 0,401 mmol), dicykloheksyl(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (X-Phos) (14,55 mg, 0,031 mmol), kaliumacetat (112 mg, 1,145 mmol) og dioksan (1,5 ml), og oppløsningen ble avgasset med N<sub>2</sub>-gass i 30 min. Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (6,99 mg, 7,63 mmol) ble tilsatt, og avgassingens fortsatte i ytterligere 10 min. Røret ble forseglet og varmet opp under omrøring ved 100°C over natten. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og filtratet ble behandlet med 3-(merkaptopropyl)-silikagel i 1 h. Oppløsningen ble filtrert og løsemidlet fjernet for å gi et gult fast stoff som ble rensset ved kromatografi på kiselgel under eluering med 0-20% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (99 mg, 78 % utbytte) som et hvitt fast stoff.

**Eksempel 48F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

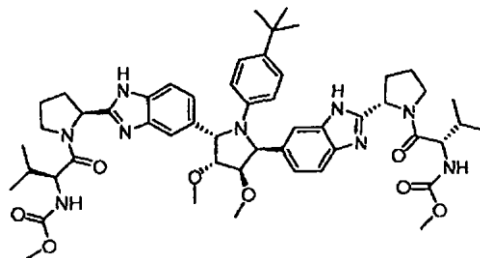
I et forseglet rør slo man sammen produktet fra eksempel 48E (97 mg, 0,145 mmol), produktet fra eksempel 26D (115 mg, 0,363 mmol), 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,363 ml, 0,363 mmol), EtOH (1,0 ml) og toluen (1,0 ml), og oppløsningen ble avgasset med N<sub>2</sub>-gass i 30 min. 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium-(II)-diklormetan-kompleks (10,63 mg, 0,015 mmol) ble tilsatt, og avgassingens fortsatte i ytterligere 10 min. Røret ble forseglet og varmet opp til 100°C i 3 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat og filtrert gjennom celitt, og residuet ble vasket med etylacetat. Filtratet ble inndampet under vakuum, og det dannede materiale ble rensset ved kromatografi på kiselgel ved bruk av en 12g silikagelkolonne under eluering med 0-2% metanol/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (85 mg, 66,1 % utbytte).

**Eksempel 48G: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))his(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 48F (83 mg, 0,094 mmol) i diklormetan (1,0 ml) tilsatte man TFA (1,0 ml, 12,98 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble inndampet og residuet ble azeotropisert 2 ganger med diklormetan. Residuet ble plassert under vakuum i 1 h for å fjerne siste spor av TFA. Til dette residuum (64,2 mg, 0,094 mmol) tilsatte man DMSO (500 ml) fulgt av (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (41,1 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) og Hunig's base (82 ml, 0,469 mmol). pH ble sjekket og man tilsatte ytterligere Hunig's base for å justere pH til ~9. Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble fortynnet med etylacetat, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi

urenset residuum. Rensing ble utført ved kromatografi på kiselgel under eluering med 0-4% metanol/diklormetan over 60 min for å gi tittelforbindelsen (7,5 mg, 8,01 % utbytte). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,86-2,02 (m, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,12-2,25 (m, 2H) 2,25-2,41 (m, 1H) 2,90-3,17 (m, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,74-3,89 (m, 2H) 4,16-4,26 (m, 2H) 4,26-4,37 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 2H) 5,26-5,32 (m, 2H) 5,33-5,41 (m, 2H) 6,28 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,89-6,99 (m, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,20 (s, 2H) 7,22 (s, 2H) 7,26 (s, 4H) 7,30-7,48 (br s, 1H) 7,58-7,82 (br s, 2H) 10,08-10,42 (br s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 49: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 49A: (S)-tert-Butyl-2-(2-amino-5-bromofenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En oppløsning av 2-amino-4-bromanilin (6,0 g, 32,1 mmol), Boc-Pro-OH (6,90 g, 32,1 mmol) og HATU (13,42 g, 35,3 mmol) i tørt DMSO (160 mL) ble behandlet med diisopropyletylamin (14,0 mL, 10,4 g, 80 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav et brunt fast stoff som ble brukt direkte i det neste trinn.

**Eksempel 49B: (S)-tert-Butyl-2-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 49A i iseddik (75 mL) ble varmet opp ved 60°C i 3 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med toluen og inndampet under vakuum. Resten av eddiksyren ble fjernet ved azeotropisering med toluen (2 x), og residuet ble kromatografert over en 360 g silikagelpatron, under eluering med 25-75% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (10,0 g, 85%) som et lysebeige, stivt skum.

**Eksempel 49C: (S)-tert-Butyl-2-(6-brom-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 49B (2,25 g, 6,14 mmol) i tørt THF (25 mL) ble behandlet med natriumhydrid (295 mg 60% i olje, 177 mg, 7,37 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble deretter behandlet med SEM-klorid (1,20 mL, 1,13 g, 6,76 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av vann, og blandingen ble fortynnet med etylacetat. Blandingen ble ekstrahert med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav en olje, som ble kromatografert over en 100 g silikagelpatron, under eluering med 20-75% etylacetat i heksan. Disse prosedyrer gav produktet (2,24 g, 73%) som en tung olje, som stivnet etter å ha fått stå i flere dager. Denne blanding av begge regioisomere SEM-derivater ble ikke atskilt for anvendelse ved det neste trinn.

**Eksempel 49D: (S)-tert-Butyl-2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

I et gjenfjorselbart trykkrør, avgasset man en oppløsning av forbindelsen fra eksempel 49C (2,24 g, 4,51 mmol), bis(pinakolato) dibor (1,26 g, 4,96 mmol) og kaliumacetat (1,33 g, 13,53 mmol) i tørt dioksan (23 mL) ved nitrogenspyling i 30 min. Oppløsningen ble behandlet med 1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocenpalladium(II)klorid-diklormetan-kompleks (111 mg, 0,14 mmol) fulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Trykkrøret ble forseglert og varmet opp ved 90°C i 4 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat, fulgt av ekstrahering med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen ble tørket

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og omrørt i 1 h med 3-merkaptopropyl-silikagel. Etter filtrering og inndamping under vakuum ble den brune olje kromatografert over en 100 g silikagelpatron, under eluering med 15-70% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (1,99 g, 81 %) som et hvitt, stivt skum.

**Eksempel 49E: (S)-tert-Butyl-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dihydrokypyrrolidin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En oppløsning av 2,3-O-isopropyliden-D-mannitol (144 mg, 0,65 mmol) og jodbenzendiacetat (501 mg, 1,56 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (3 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum til en hvit pasta og deretter suspendert i 0,1 M svovelsyreoppløsning (1,0 mL) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Oppløsningen ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat fulgt av tilsetning av 4-tert-butylanilin (206 mL, 193 mg, 1,30 mmol), produktet fra eksempel 49D (634 mg, 1,17 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (2,6 mL). Oppløsningen ble deretter varmet opp ved 70°C i 5 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i etylacetat og ekstrahert med 0,33 M tribasisk kaliumfosfatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørring (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav en brun olje, som ble kromatografert over en 50 g silikagelpatron under eluering med 15-85% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav det gjenvunne borat (208 mg) som en viskøs brun olje. Kolonnen ble deretter re-eluert med 0-20% metanol i diklormetan for å gi produktet (159 mg, 23%) som et brunt fast stoff.

**Eksempel 49F: (S)-tert-Butyl-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En oppløsning av produktet fra eksempel 49E (154 mg, 0,14 mol) i tørt THF ble behandlet med natriumhydrid (13 mg 60% i olje, 8 mg, 0,33 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble behandlet med metyljodid (19 mL, 43 mg, 0,30 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og slukket ved tilsetning av vann. Blandingen ble ekstrahert med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Tørring (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav en brun olje, som ble kromatografert over en 25 g silikagelpatron, under eluering med 0-15% metanol i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (121 mg, 77%) som et beige skum.

**Eksempel 49G: (S)-5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol)**

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 49F (111 mg, 0,10 mmol) i etanol (1 mL) ble behandlet med 4 N saltsyreoppløsning (2,0 mL) fulgt av oppvarming ved 60°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum med etanol-toluen blanding (2 x) for å gi tetrahydrokloridet som et lysegult fast stoff. Dette materiale ble løst opp i metanol (3 mL) og omrørt med Amberlyte IRA 400 (OH-form, 1,4 mekv/g, 577 mg, 0,81 mekv) i 1 h. Harpiksen ble fjernet ved filtrering og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi produktet (29 mg, 45%) som et lyst ravgult glass.

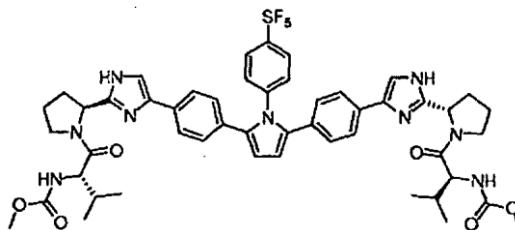
**Eksempel 49H: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 49G (29 mg, 0,046 mmol), HOBt-hydrat (18 mg, 0,114 mmol), EDAC (22 mg, 0,114 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (20 mg, 0,114 mmol) i tørt DMF (0,5 mL) ved 0°C ble behandlet med N-metylmorfolin (15 mL, 14 mg, 0,137 mmol) fulgt av omrøring ved 0°C i 30 min og oppvarming til romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørring (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav en olje som ble løst opp i metanol og behandlet med en liten mengde



kaliumkarbonat. Etter omrøring 1 h, ble blandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en gul olje, som ble kromatografert over en 25 g silikagelpatron under eluering med 0-15% metanol i diklormetan for å gi produktet (14 mg, 32%) som et hvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2H), 4,14 (m, 2 H, 3,77 (m, 4H), 3,51 (m, 6H), 3,28 (m, 6H), 2,15 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,86 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

**Eksempel 50: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**



**Eksempel 50A: 2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-(pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra eksempel 26E ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 26F i det man brukte 4-aminofenylsvovelpentafluorid i stedet for 4-tert-butylanilin for å gi den ønskede forbindelse.

**Eksempel 50B: 1-(4-(Pentafluortio)fenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)-1H-pyrrol**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 26G i det man brukte produktet fra eksempel 50A i stedet for produktet fra eksempel 26F for å gi den ønskede forbindelse.

**Eksempel 50C: tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 26H i det man brukte produktet fra eksempel 50B i stedet for produktet fra eksempel 26G for å gi den ønskede forbindelse.

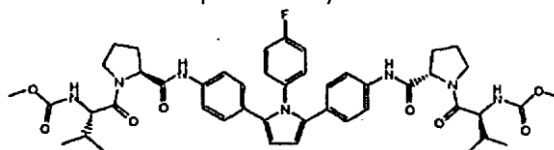
**Eksempel 50D : 4,4'-(4,4'-(1-(4-(Pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 26I i det man brukte produktet fra eksempel 50C i stedet for produktet fra eksempel 26H for å gi den ønskede forbindelse.

**Eksempel 50E: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 26J i det man brukte produktet fra eksempel 50D i stedet for produktet fra eksempel 26I for å gi den ønskede forbindelse.

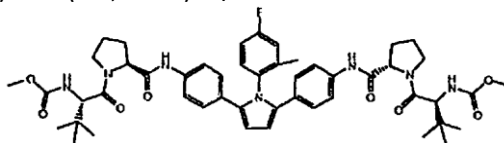
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): δ 11,75 (br s, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 7,45 (br s, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,96 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 6,50 (s, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,11-1,85 (m, 10H), 0,86 (d, J=6,72 Hz, 6H), 0,82 (d, J=6,72 Hz, 6H). Tittelforbindelsen oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.



**Eksempel 51: Dimetyl-([1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

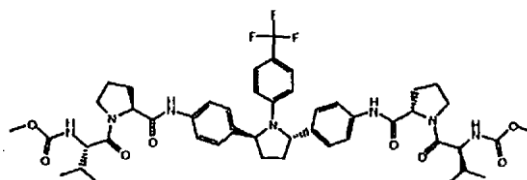
Eksempel 19D (150 mg) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra eksempel 19E (i det man brukte DMF som løsemiddel) for å gi

tittelforbindelsen, som ble renset ved bruk av gradient-silikagelkromatografi (30-70% EtOAc i heksan)(70 mg).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  9,76 (s, 2H), 7,16 (d,  $J$  = 8,7, 4H), 7,06 (d,  $J$  = 8,4, 2H), 6,92 (t,  $J$  = 8,7, 2H), 6,83 (dd,  $J$  = 5,0, 8,9, 2H), 6,71 (d,  $J$  = 8,7, 4H), 6,14 (s, 2H), 4,15 (dd,  $J$  = 5,1, 7,9, 2H), 3,77 (t,  $J$  = 8,5, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,79-1,52 (m, 8H), 0,67 (d,  $J$  = 6,8, 6H), 0,62 (d,  $J$  = 6,7, 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 853.



**Eksempel 52: Dimetyl-([1-(4-fluor-2-metylphenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av 4-fluor-2-metylanilin og fremgangsmåtene fra eksemplene 19A, 19B, 19C, 19D og 51 ((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre ble brukt) for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  9,98 (s, 2H), 7,44 -7,36 (m, 5H), 7,09-6,96 (m, 8H), 6,42 (s, 2H), 4,39 (dd,  $J$  = 5,5, 8,1, 2H), 4,19 (d,  $J$  = 8,7, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 0,94 (s, 18H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 895.



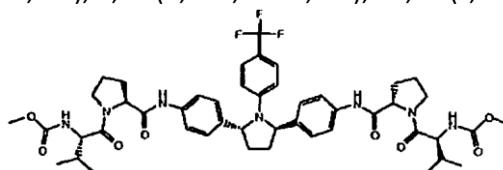
**Eksempel 53: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Eksempel 53A: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 23B (84 mg, 0,142 mmol) i DMSO (1,5 mL) tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (62,2 mg, 0,355 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol) og Hunig's base (0,074 mL, 0,426 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) og EtOAc (2 x 2 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrert og inndampet under vakuum. Tørkemidlet ble avfiltrert, og råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 1-3% MeOH i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding.

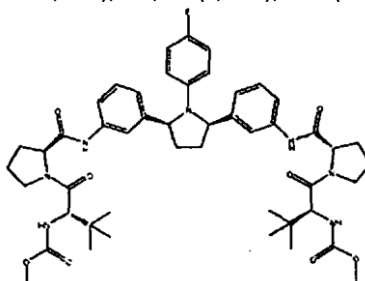
**Eksempel 53B: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Produktet fra eksempel 53A ble separert på en Chiralpak AD-H-kolonne ved bruk av 1:1 heksan:(1:1 EtOH:2-PrOH). Tittelforbindelsen var den første komponent som ble eluert.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J$ =6,61 Hz, 6H), 0,93 (d,  $J$ =6,61 Hz, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,06-2,20 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,73-3,86 (m, 2H), 4,03 (t,  $J$ =8,51 Hz, 2H), 4,42 (dd,  $J$ =7,92, 4,88 Hz, 2H), 5,27 (d,  $J$ =6,61 Hz, 2H), 6,36 (d,  $J$ =8,67 Hz, 2H), 7,14 (d,  $J$ =8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d,  $J$ =8,89 Hz, 2H), 7,31 (d,  $J$ =8,35 Hz, 2H), 7,52 (d,  $J$ =8,57 Hz, 4H), 10,01 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  906,3 (M+H) $^+$ .



**Eksempel 54: Dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 53A ble separert på en Chiralpak AD-H-kolonne ved bruk av 1:1 heksan:(1:1 EtOH:2-PrOH). Tittelforbindelsen var den andre komponent som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6H), 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,06-2,22 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 4,37-4,48 (m, 2H), 5,28 (d, J=6,51 Hz, 2H), 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,25 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,57 Hz, 4H), 10,01 (s, 2H); MS (ESI) m/z 906,3 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 55: Dimetyl-(((2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 55A: 1,4-bis(3-Nitrofenyl)butan-1,4-dion**

Vannfritt sink(II)klorid (5,42 g, 39,7 mmol) ble omrørt i tørr benzen (50 mL) under nitrogen mens dietylamin (3,10 mL, 29,8 mmol) og t-butanol (2,85 mL, 29,8 mmol) ble tilsatt. Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min for å gi en grumsete oppløsning. Til dette tilsatte man 1-(3-nitrofenyl)etanon (4,97g, 29,8mmol) fulgt av 2-brom-1-(3-nitrofenyl)etanon (5,00g, 19,87mmol), og den dannede blanding fikk stå under omrøring ved romtemperatur over natten. En stor andel av benzenet ble deretter fjernet ved dekantering. Den dannede blanding ble deretter behandlet med 5% svovelsyre (25mL) i en separasjonstrakt og den vandige fase ble trukket av. Den organiske fase ble vasket med vann (2x25mL). En tredje vasking førte til en emulsjon. Innholdet i trakten ble tømt i et stort volum vann (750mL), til hvilket man tilsatte natriumklorid, og olje-i-vann-blandingen ble omrørt raskt. Man tilsatte metanol (75mL) porsjonsvis for å prøve å dispergere oljen og fremme stivning av produktet. Etter nærmere 48 h med omrøring stivnet produktet og ble samlet ved vakuumfiltrering. Filterkaken ble vasket med vann, tørket først i luft og deretter en vakuumovn ved 55°C for å gi tittelforbindelsen (5,85g, 90% utbytte) som et blekgult fast stoff som ble brukt direkte i det neste trinn.

**Eksempel 55B: 1,4-bis(3-Nitrofenyl)butan-1,4-diol**

Natriumborhydrid (0,6173 g, 17,74 mmol) ble tilsatt til en suspensjon fra eksempel 55A (2,71 g, 8,26 mmol) i etanol (150 mL), og det hele ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble slukket med vann (~ 50 mL) og inndampet til en pasta, som ble tatt opp i 1:1 MeOH:THF. Denne suspensjon ble filtrert gjennom en celittplugg og inndampet. Residuet ble tatt opp i toluen og varmet opp under omrøring for å danne en hvit pasta, som deretter ble lydbehandlet og skrapet inntil det dannedes et filtrerbart fast stoff. Dette ble filtrert, skylt med toluen og tørket under vakuum for å gi 2,84 g (100%) av tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff. MS (DCI) m/z 350 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Eksempel 55C: 1,4-bis(3-Nitrofenyl)butan-1,4-dioldimetansulfonat**

Metansulfonylklorid (0,3 mL, 3,87 mmol) ble tilsatt dråpevis til en kald (0°C) oppløsning av eksempel 55B (0,5089 g, 1,531 mmol) og trietylamin (0,65 mL, 4,66 mmol) i THF (10 mL). Reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og omrørt ved omgivelsestemperatur i 30 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff som ble brukt uten rensing.

**Eksempel 55D: 1-(4-Fluorfenyl)-2,5-bis(3-nitrofenyl)pyrrolidin**

Eksempel 55C (0,733 g, 1,5 mmol) ble blandet med 4-fluoranilin (1,5 mL, 15,63 mmol) og DMF (3 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom

EtOAc og vann. Det organiske parti ble vasket med vann (2 x) og saltvann (1 x), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet. Rensing skjedde ved flash-kromatografi (silikagel, 0-50% EtOAc/heksan). Materialet ble løst opp i EtOAc og vasket med 1 M HCl (2 x) for å fjerne restanilinet, vann (1 x), mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (1 x) og saltvann (1 x), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans- og cis-isomerer (0,45 g, 73%).

**Eksempel 55E: 3,3'-(1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

En suspensjon av Pd/C (0,0527 g, 0,050 mmol) i THF (2 mL) ble tilsatt til en oppløsning av eksempel 55D (0,45 g, 1,105 mmol) i THF (7 mL)/EtOH (7 mL) under N<sub>2</sub>. Kolben ble spylt med H<sub>2</sub> og omrørt under 1 atm H<sub>2</sub> i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittplugg og skylt med ~100 mL (1:1 EtOH:THF), og løsemidlet ble fjernet under vakuu. Materialet ble brukt uten rensing. MS (DCI) *m/z* 348 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 55F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

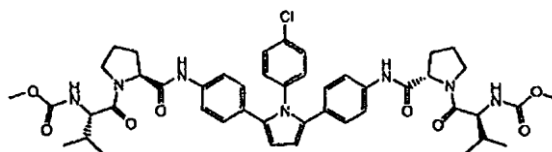
Diisopropyletylamin (0,8 mL, 4,58 mmol) ble tilsatt til en blanding av eksempel 55E (0,382 g, 1,1 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,5950 g, 2,76 mmol) og HATU (0,9196 g, 2,419 mmol) i diklormetan (12 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h, fortynnet med diklormetan, vasket med vann (2 x) og saltvann (1 x), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og inndampet for å gi et brunt residuum. Residuet ble tatt opp i eter, lydbehandlet og filtrert for å gi tittelforbindelsen som et brunt fast stoff. Trans-isomerene ble igjen i eteroppløsningen og beskrives nærmere i eksempel 83. LC/MS Romtemperatur 2,27 *m/z* 742 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 55G: (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenyl))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

TFA (3 mL, 38,9 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av eksempel 55F (0,4033 g, 0,544 mmol) i diklormetan (10 mL). Etter 90 min ble reaksjonsblandingen inndampet. Residuet ble sekvensielt løst opp og inndampet under vakuu fra de følgende løsemidler: diklormetan (2x), metanol (2x) og eter (1x). Dette halvfasestoff ble tatt opp i diklormetan og vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (2 x), vann (1x) og saltvann (1x), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og filtrert for å gi tittelforbindelsen. LC/MS Romtemperatur 1,31 *m/z* 542 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 55H: Dimetyl-(((2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-3,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl)bis(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl)bis(biskarbamat**

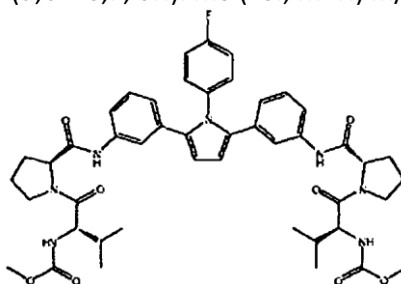
Diisopropyletylamin (0,5 mL, 2,86 mmol) ble tilsatt til en blanding av eksempel 55G, (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,2600 g, 1,374 mmol) og HATU (0,4527 g, 1,191 mmol) i diklormetan (15 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann (2x) og saltvann (1x), tørket (MgSO<sub>4</sub>), inndampet og rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 0-30% EtOAc/diklormetan) for å gi 0,14 g (30%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,06-1,71 (m, 8H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1, 2H), 3,54 (d, J = 3,2, 6H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,9, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,69 (t, J = 11,9, 2H), 6,42-6,28 (m, 2H), 6,96-6,83 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,5, 2H), 7,39-7,18 (m, 4H), 7,76-7,54 (m, 4H), 10,03 (d, J = 9,8, 2H). MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)<sup>+</sup>, 882 (M-H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 56: Dimetyl-([1-(4-klorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl)bis(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl)bis(biskarbamat**

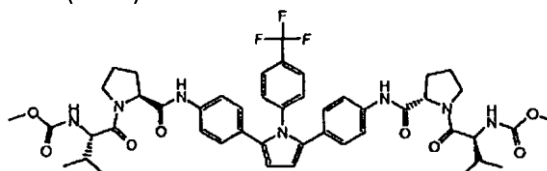
Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av 4-kloranilin og fremgangsmåtene fra eksemplene 19A, 19B, 19C, 19D og 51 for å gi tittelforbindelsen (72 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (s, 2H),

7,45-7,36 (m, 6H), 7,31 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 7,04 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 6,96 (d,  $J = 8,6$ , 4H), 6,39 (s, 2H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 8H), 0,92 (d,  $J = 6,7$ , 6H), 0,88 (d,  $J = 6,7$ , 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 869$ .



5 **Eksempel 57: Dimetyl-([1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Eksempel 55A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 19A, 19B, 19C, 19D og 19E for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,99-0,84 (m, 12H), 2,05-1,76 (m, 8H), 2,22-2,05 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 2H), 4,11-3,93 (m, 2H), 4,42 (dd,  $J = 4,9$ , 7,9, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,54 (d,  $J = 7,9$ , 2H), 7,18-6,98 (m, 6H), 7,34 (dd,  $J = 8,3$ , 15,4, 4H), 7,55 (s, 2H), 9,96 (d,  $J = 11,2$ , 2H). MS (ESI)  $m/z$  852 (M+H) $^+$ .



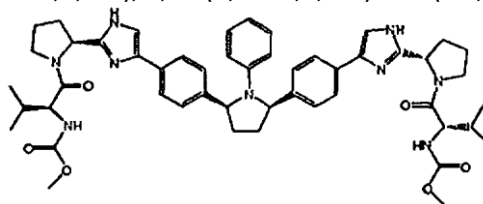
15 **Eksempel 58: Dimetyl-([1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

15 **Eksempel 58A: 2,5-bis(4-Nitrofenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrrol**

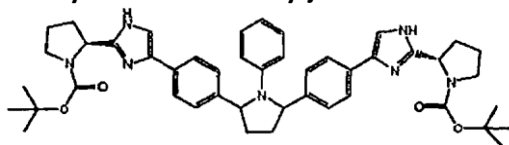
Til en oppslemming av produktet fra eksempel 1A (1,00 g, 3,05 mmol) i eddiksyre (30 mL) tilsatte man 4-(trifluormetyl)anilin (1,9 mL, 15 mmol). Blandingen ble varmet opp til 170°C i 15 min under mikrobølgestråling. Den avkjølte blanding ble fortynnet med vann og dietyler og omrørt kraftig i 15 min og deretter filtrert. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-30% etylacetat i heksan. Produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under redusert trykk og deretter triturerert med dietyler for å gi tittelforbindelsen (110 mg, 8% utbytte).

25 **Eksempel 58B: Dimetyl-([1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Eksempel 58A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 19B, 19C, 19D og 51 for å gi tittelforbindelsen (44 mg).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,01 (s, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,6$ , 2H), 7,42 (d,  $J = 8,7$ , 4H), 7,31 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 7,22 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 6,95 (d,  $J = 8,6$ , 4H), 6,43 (s, 2H), 4,39 (dd,  $J = 5,2$ , 8,1, 2H), 4,03 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 8H), 0,92 (d,  $J = 6,7$ , 6H), 0,87 (d,  $J = 6,6$ , 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 903$ .



**Eksempel 59: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)-amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl)fenyl))-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**



5 **Eksempel 59A: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,d'-(4,4'-(1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

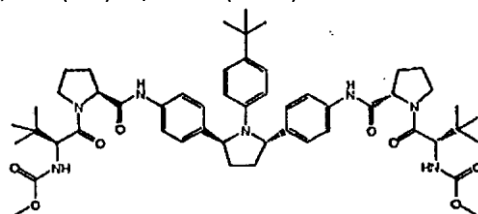
Eksempel 42B og anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 39D, 42D og 42E for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 770 (M+H)+.

10 **Eksempel 59B: 4,4'-(((2R,5S)-1-Fenylpyrrolidin-2,5-diyl)dibenzen-4,1-diyl)bis{2-((2S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol} (ACD v12)**

Til produktet fra eksempel 59A (30 mg, 0,039 mmol) tilsatte man dimetoksyetan (1,5 mL) og en oppløsning av 4N saltsyre i dioksan (3 mL), og den dannede oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Løsemidlet ble deretter fjernet under vakuum, og det dannede residuum ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensed ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 9,8 mg (44%) av tittelforbindelsen og 8,5 mg av en blanding av trans-diastereomerene (MS (ESI) m/z 570 (M+H)+) som ble viderebehandlet slik som det beskrives i eksempel 89. For tittelforbindelsen: MS (ESI) m/z 570 (M+H)+.

20 **Eksempel 59C: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)-amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl)fenyl))-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

25 Produktet fra eksempel 59B (9,8 mg, 0,012 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (5,4 mg, 0,031 mmol) og HATU (10,3 mg, 0,027 mmol) i DMSO (1 mL) ble tilsatt til Hunig's base (0,017 mL, 0,098 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 4,5 mg (41%) av tittelforbindelsen. 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 14,50 (bs, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Hz, 2H), 6,63 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,11 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,83 (m, 2H), 4,10 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,82 (m, 6H), 3,48 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (m, 6H), 1,85 (m, 30 2H), 0,85 (m, 2H), 0,80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)+.



**Eksempel 60: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

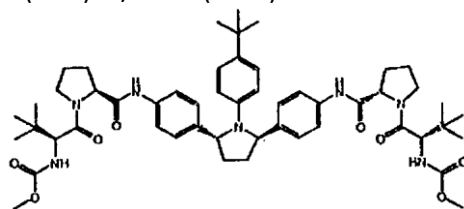
35 **Eksempel 60A: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

40 Produktet fra eksempel 34D (29,0 mg, 0,05 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (20,81 mg, 0,110 mmol), EDC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) og N-metylmorfolin (0,027 mL, 0,250 mmol) ble slått sammen i DMF (2 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt

ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat/heksan (50% til 80%) for å gi tittelforbindelsen (32 mg, 69%) som en blanding av trans-diastereomerer.

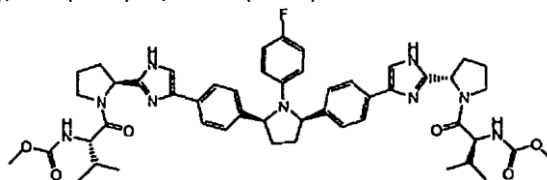
**Eksempel 60B: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

5 Produktet fra eksempel 60A ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonnes under eluering med en 3:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,97 (s, 18H) 1,11 (s, 9H) 1,60-1,65 (m, 2H) 1,79-1,91 (m, 4H) 1,94-2,03 (m, 2H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,44-2,50 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 10 3,59-3,67 (m, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 4,21 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 5,42 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,40 Hz, 2H) 6,18 (d, J=8,89 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 923 (M+H)+.



**Eksempel 61: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

15 Produktet fra eksempel 60A ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonnes under eluering med en 3:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH). Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,11 (s, 9H) 1,60-1,66 (m, 2H) 1,78-1,92 (m, 4H) 1,94-2,04 (m, 2H) 2,08-2,19 (m, 2H) 2,42-2,50 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 20 3,59-3,67 (m, 2H) 3,74-3,81 (m, 2H) 4,20 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,97, 5,37 Hz, 2H) 5,15 (d, J=6,29 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,89 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,07 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 923 (M+H)+.



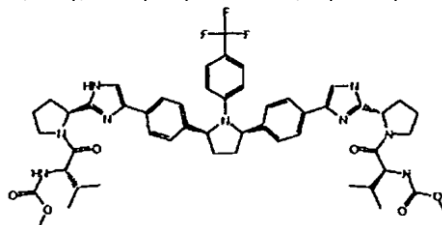
**Eksempel 62: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2DS)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 62A: 4,4'-(((2R,5S)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzen-4,1-diyl)bis{2-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol} (ACDv12)**

30 Produktet fra eksempel 45C (0,15 g, 0,190 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) ble behandlet med TFA (1 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1h og deretter inndampet under vakuum. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på C18 silika ved bruk av en løsemiddelgradient fra 10-100% CH<sub>3</sub>CN i 0,1% vandig TFA. Den ønskede cis-pyrrolidin-isomer var den andre av 2 komponenter som ble eluert. Fraksjoner som inneholdt ren cis-isomer ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom mett vandig NaHCO<sub>3</sub> og en 3:1-blanding av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-PrOH (3x). De 35 sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (32 mg, 28%).

**Eksempel 62B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1Himidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 62A (32 mg, 54 mmol) ble underkastet fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5D, i det man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre, for å gi tittelforbindelsen (34 mg, 69%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,93 (m, 12H), 1,78-2,24 (m, 12H), 2,37-2,46 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,68-3,87 (m, 4H), 4,66-4,79 (m, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 6,39 (dd, J=9,16, 4,50 Hz, 2H), 6,81-6,92 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,39-7,80 (m, 12H); 11,67-12,12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 902,7 (M+N)<sup>+</sup>.



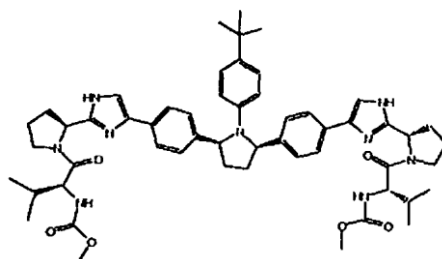
**Eksempel 63: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 63A: (2R,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 42B (11,13 g, 20,0 mmol) og 4-(trifluormetyl)anilin (Aldrich, 32,2 g, 200 mmol) ble slått sammen i DMF (50 mL), omrørt ved 50°C under nitrogen i 16 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble fortynnet med etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 min og filtrert for å fjerne faststoffene. Det organiske sjikt av filtratet ble vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, 0 til 1% etylacetat/heksan) for å gi tittelforbindelsen (1,0 g, 10 %) som den andre eluerte stereoisomer. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 63B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 63A (1,0 g, 1,90 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 42D, 42E, 42F, og 42G for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80-0,95 (m, 12H) 1,83-2,18 (m, 14H) 3,54 (s, 6H) 3,79 (d, J=6,18 Hz, 3H) 3,97-4,15 (m, 3H) 4,87 (d, J=4,88 Hz, 2H) 5,02-5,14 (m, 2H) 6,54 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,15 7,80 (m, 14H) 11,56-12,30 (m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 953 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 64: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 64A: (2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-bis(1H-imidazol)-bis-trifluoracetatsalt**

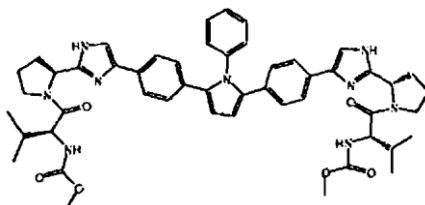
Eksempel 42C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 42D, 42E og 42F for å gi en blanding av cis/trans pyrrolidin-isomerer. Blandingen av stereoisomerer ble løst opp i 10 ml 80% (0,1% TFA/vann):20% CH<sub>3</sub>CN og påført på en 13 g C18 silikakolonne. Kolonnen ble eluert med en



gradient av 0,1% TFA (vandig):CH<sub>3</sub>CN; 80/20 til 50:50 over 25 min, hvilket gav cis-stereoisomeren av tittelforbindelsen som et lysegult fast trifluoracetatsalt, 88,6 mg, 58%.

**Eksempel 64B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

Produktet fra eksempel 64A ble løst opp i 1 ml DMF og tilsatt dråpevis til en avkjølt (0-5°C) oppløsning som inneholdt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,41g, 0,232 mmol), HOBT (0,036g, 0,232 mmol), EDAC (0,045 g, 0,232 mmol) og 4-metylmorfolin (0,138g, 0,150 ml, 1,364 mmol) i 0,5 ml DMF. pH av oppløsningen ble målt og viste seg å være 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i til sammen 3,5 h i isbadet. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml EtOAc og vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub> og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum, hvilket gav en lyserødaktig olje. Oljen ble løst opp i 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient fra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1 til 94/6 over 25 min, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 12,5 mg, 11%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,95 (s, 6H) 2,15 (s, 4H) 2,50 (s, 3H) 3,43 (s, 1H) 3,54 (s, 5H) 3,80 (s, 4 1-1) 4,05 (s, 2 1-1) 4,70 (s, 2H) 5,07 (s, 1H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,01 (s, 2H) 7,28 (s, 2H) 7,47 (s, 6H) 7,70 (s, 4H) 11,71 (s, 2H) 12,09 (s, 2H)ESI+:940,8



**Eksempel 65: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-[5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-fenyl-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

**Eksempel 65A: (2S,2'R)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4-(1-fenyl-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Eksempel 26E og anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 19A, 26G og 26H for å gi tittelforbindelsen (150 mg).

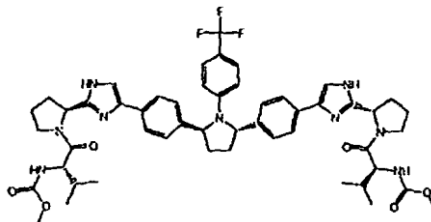
**Eksempel 65B: (S)-4,4'-(4,4'-(1-Fenyl-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Til en suspensjon av produktet fra eksempel 65A (186 mg, 0,243 mmol) i dioksan (5 mL) tilsatte man HCl/dioksan (5 mL, 20 mmol). Blandingen ble omrørt i 30 min og deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt.

**Eksempel 65C: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-[5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-fenyl-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

En oppløsning bestående av N1-((etylrimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (90 mg, 0,47 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (72 mg, 0,47 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (82 mg, 0,47 mmol) og 4-metylmorfolin (0,28 mL, 2,6 mmol) i DMF (1,6 mL) ble avkjølt i et isbad. Til denne blanding tilsatte man dråpevis en oppløsning av produktet fra eksempel 65B (150 mg, 0,23 mmol) i DMF (0,5 mL). Ytterligere 4-metylmorfolin ble tilsatt til blandingen inntil pH var justert til 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer og deretter ble isbadet fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Vann ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Residuet ble vasket med store mengder vann fulgt av dietyleter. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med en løsemiddelgradient fra 0-5% metanol i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12-11,64 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,29-7,05

(m,4H), 7,04-6,91 (m, 4H), 6,54-6,43 (m, 2H), 5,06-4,96 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,84-3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,17-1,80 (m, 10H), 0,91-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 881.



**Eksempel 66: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2S,5S)-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl})fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl})fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 66A: (2R,5R)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin og (2S,5S)-2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 42B (11,13 g, 20,0 mmol) og 4-(trifluormetyl)anilin (32,2 g, 200 mmol) ble slått sammen i DMF (50 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C under nitrogen over natten. Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuet ble fortynnet med etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 min og filtrert for å fjerne det faste stoff. Det organiske sjikt av filtratet ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat/heksan (0 til 1%). Tittelforbindelsen (500 mg, 5%) ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble beholdt som en blanding av trans-diastereomerer.

**Eksempel 66B: (2R,5R)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin og (2S,5S)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2dioksaborolan-2-yl)fenyl)-1-(4 (trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin**

Produktene fra eksempel 66A (500 mg, 0,952 mmol), bis(pinakolato)dibor (725 mg, 2,86 mmol), kaliumacetat (374 mg, 3,81 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (66,8 mg, 0,095 mmol) ble slått sammen i 1,2-dimetoksyetan (10 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 85°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksan til etylacetat/heksan (10%) for å gi et fast stoff som ble triturerert med diklormetan/heksan (1:3) for å gi tittelforbindelsen (370 mg, 63%).

**Eksempel 66C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))-dipyrrolidin-1-karboksylat**

Produktene fra eksempel 66B (257 mg, 0,415 mmol), produktet fra eksempel 26D (341 mg, 1,079 mmol), kaliumfosfat tribasisk (352 mg, 1,660 mmol) og 1','-bis(di-tert-butylfosfin)-ferrocenpalladiumdiklorid (27,0 mg, 0,041 mmol) ble slått sammen i THF (4,5 mL)/ vann (1,5 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 70°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (286 mg, 82%) som et fast stoff.

**Eksempel 66D: (S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol) og (S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

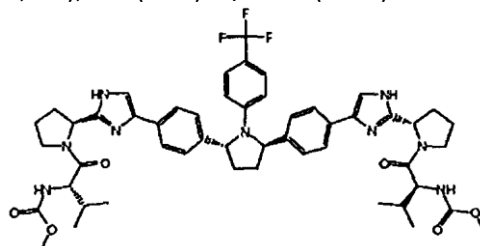
Til produktene fra eksempel 66C (385 mg, 0,459 mmol) i dioksan (6 mL) tilsatte man 4M saltsyre i dioksan (10 mL, 40,0 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble inndampet under høyvakuum for å gi tittelforbindelsen (omtrent 360 mg) som hydrokloridsalter.

**Eksempel 66E: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[A-(4-((2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Produktet fra eksempel 66D (360 mg, 0,459 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (161 mg, 0,919 mmol), 4-metylmorfolin (0,404 mL, 3,68 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (194 mg, 1,011 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (155 mg, 1,011 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 6%) for å gi tittelforbindelsen (223 mg, 51%) som et fast stoff.

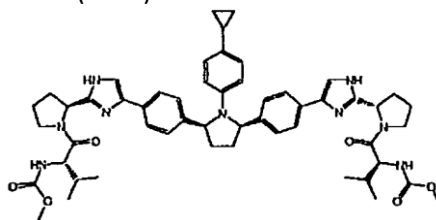
**Eksempel 66F: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Produktet fra eksempel 66E ble rensert ved kiral kromatografi på en Chiralpak 1B-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (8/1/1). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,90 (m, 12H) 1,71-1,77 (m, 2H) 1,86-2,02 (m, 6H) 2,09-2,18 (m, 4H) 2,51-2,54 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,83, 3,14 Hz, 2H) 5,28-5,41 (m, 2H) 6,41 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,12-7,33 (m, 8H) 7,36-7,72 (m, 6H) 11,62-12,13 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+.



**Eksempel 67: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Produktet fra eksempel 66E ble rensert ved kiral kromatografi på en Chiralpak 1B-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (8/1/1). Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,79-0,91 (m, 12H) 1,71-1,77 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 6H) 2,08-2,17 (m, 4H) 2,51-2,54 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,82 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H) 5,00-5,13 (m, 2H) 5,29-5,40 (m, 2H) 6,40 (d, J=8,57 Hz, 2H) 7,12-7,31 (m, 8H) 7,36-7,72 (m, 6H) 11,52-12,15 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+.



**Eksempel 68: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2R,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 68A: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 42B (3,14 g, 5,64 mmol) og 4-cyklopropylanilin (6,01 g, 45,2 mmol) ble slått sammen i DMF (20 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C under nitrogen i 3 timer.

Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 1M HCl og etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann tre ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat/heksan (0,5% til 1%) for å gi tittelforbindelsen (2,12g, 76%) som en blanding av stereoisomerer som et klebrig fast stoff.

**Eksempel 68B: 1-(4-Cyklopropylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 68A (2,12 g, 4,26 mmol), bis(pinakolato)bibor (3,25 g, 12,79 mmol), kaliumacetat (1,674 g, 17,05 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (0,299 g, 0,426 mmol) ble slått sammen i 1,2-dimetoksyetan (40 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 85°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksan til etylacetat/heksan (10%) for å gi et fast stoff som ble trituret med dietyleter/ heksan (1/3) for å gi tittelforbindelsen (1,05, 42%) som en blanding av stereoisomerer som et hvitt fast stoff.

**Eksempel 68C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

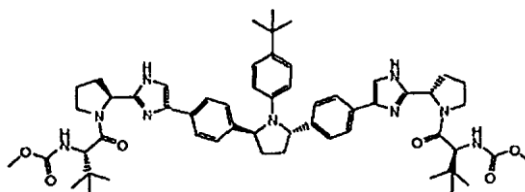
Produktet fra eksempel 68B (1,04 g, 1,759 mmol), produktet fra eksempel 26D (1,446 g, 4,57 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,129g, 0,176 mmol) og 1,0 M natriumkarbonat (4,57 mL, 4,57 mmol) ble slått sammen i et blandet løsemiddel av etanol (5 mL)/toluen (5 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat og saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/ diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (1,28 g, 90%) som en blanding av stereoisomerer som et fast stoff.

**Eksempel 68D: (S)-4,4'-(4,4'-((2R,5S)-1-(4-Cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1-H-imidazol)**

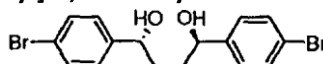
Produktet fra eksempel 68C (1,27 g, 1,568 mmol) ble løst opp i diklormetan (12 mL). Blandingen ble avkjølt til 0°C og trifluoreddisyre (8 mL, 104 mmol) ble langsomt tilsatt. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1h. Løsemidlet ble inndampet og residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 10%). Tittelforbindelsen (310 mg, 32%) ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer.

**Eksempel 68E: Metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

Produktet fra eksempel 68D (90 mg, 0,148 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (51,7 mg, 0,295 mmol), 4-metylmorfolin (0,130 mL, 1,181 mmol), N1-((etylmino)-metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (62,2 mg, 0,325 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-1-olhydrat (49,7 mg, 0,325 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (40 mg, 29%) som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,39-0,47 (m, 2H) 0,71-0,78 (m, 2H) 0,82-0,92 (m, 12H) 1,65-1,72 (m, 1H) 1,82-2,03 (m, 8H) 2,09-2,17 (m, 4H) 2,40-2,45 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,83 (m, 4H) 4,02-4,09 (m, 2H) 4,64-4,75 (m, 2H) 5,03-5,11 (m, 2H) 6,32 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,73 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,29 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,37-7,81 (m, 10H) 11,47-12,17 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,7 (M+H)+.



**Eksempel 69: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3,3-dimetylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**



**Eksempel 69A: (1R,4R)-1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-diol**

Til (S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -difenyl-2-pyrrolidinmetanol (3,81 g, 15,04 mmol) tilsatte man THF (140 mL) ved 23°C. Den tyntflytende oppslemming ble behandlet med trimetylborat (2,189 mL, 19,63 mmol) for å danne en klar oppløsning. Etter omrøring i 1,5 h, ble oppløsningen avkjølt til 10-15°C, og N,N-dietylanilinboran (33,1 mL, 186 mmol) ble tilsatt over 5-10 min gjennom en sprøyte. Man observerte en svak eksoterm og H<sub>2</sub>-dannelse. Til en atskilt beholder fylte man eksempel 26E (35,045 g, 88 mmol), fulgt av THF (140 mL), for å danne en oppslemming. Oppslemmingen ble avkjølt til 10°C. Den avkjølte boranoppløsning ble overført gjennom en sprøyte til dionoppslemmingen i løpet av omtrent 5 min, idet man holdt den indre temperatur <25°C. Etter fullført overføring, ble oppslemmingen holdt ved 15°C i 5 min og deretter holdt man temperaturen ved 23°C i 3 h. Etter fullført reaksjon, ble oppløsningen avkjølt til 5°C, og metanol (31,6 mL, 780 mmol) ble langsomt tilsatt for å holde temperaturen <20°C (*merk: kraftig hydrogendannelse*). Den slørete oppløsningen ble omrørt i ytterligere 1 h for å sikre at reaksjonen var fullstendig stanset. Den slørete oppløsning ble fortynnet med EtOAc (500 mL) og 1 M HCl (220 mL). Fasene ble atskilt, og den organiske fase ble vasket suksessivt med 1 M HCl (2 x 220 mL), N<sub>2</sub>O (110 mL) og 25% vandig NaCl (110 mL). Det organiske sjikt ble inndampet under vakuum og deretter løst opp i EtOAc, filtrert, inndampet og krystallisert fra EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (16,92 g; 100% cc; 47% isolert utbytte).

**Eksempel 69B: (2S,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin**

Til en blanding av produktet fra eksempel 69A (0,60 g, 1,500 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) ved 0°C tilsatte man Et<sub>3</sub>N (0,627 mL, 4,50 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 10 min inntil man beholdt en homogen oppløsning. Til den avkjølte oppløsning tilsatte man metansulfonylklorid (0,292 mL, 3,75 mmol) dråpevis, og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 1,5 h inntil man kunne fastslå ved TLC (1:1 EtOAc:heksan) at reaksjonen var fullført. Løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et fast stoff, som ble tørket under vakuum. Det faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (5 mL), og man tilsatte 4-tert-butylanilin (2,39 mL, 15 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 40°C i 4h og ble deretter fordelt mellom 1N vandig HCl (30 mL) og EtOAc (30 mL). Det organiske sjikt ble vasket med H<sub>2</sub>O og tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, løsemidlet ble fjernet under vakuum, og råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-20% EtOAc i heksan. Tittelforbindelsen ble beholdt som et fargeløst fast stoff (0,71 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR viste at dette materiale var en 87:13-blanding av trans:cis pyrrolidin-isomerer.

**Eksempel 69C: (2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 69B (0,71 g, 1,38 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 42D for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (0,56 g, 66%).

**Eksempel 69D: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

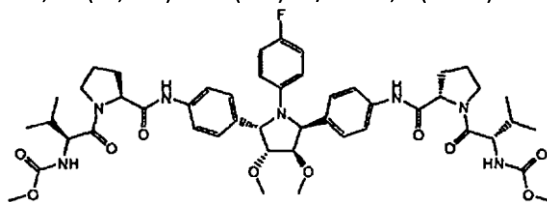
Produktet fra eksempel 69C (0,55 g, 0,91 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 42E for å gi tittelforbindelsen (0,27 g, 36%).

**Eksempel 69E: (S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

En oppløsning av produktet fra eksempel 69D (0,27 g, 0,33 mmol) i en 1:1-blanding av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA (4 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> og en 3:1-blanding av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-PrOH (2x), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et amorft fast stoff (0,18 g, 87%).

**Eksempel 69F: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Til en blanding av produktet fra eksempel 69E (0,10 g, 0,16 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (76 mg, 0,40 mmol) i vannfritt DMSO (1,6 mL) tilsatte man HATU (152 mg, 0,40 mmol) og Hunig's base (84 mL, 0,48 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min, og ble deretter fordelt mellom H<sub>2</sub>O (5 mL) og EtOAc (2 x 5mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet under vakuum, og residuet ble løst opp i MeOH (1 mL). Til oppløsningen tilsatte man fast K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-2 mg), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble filter og inndampet under vakuum, og råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-5% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (0,12 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,94 (s, 18H), 1,10 (s, 9H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,84-2,25 (m, 10H), 3,55 (s, 6H), 3,66-3,87 (m, 2H), 4,16-4,28 (m, 2H), 5,03-5,12 (m, 2H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,22 (d, J=8,46 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,67 Hz, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, J=8,13 Hz, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,38 (d, J=1,41 Hz, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (d, J=8,02 Hz, 4H), 11,66-12,10 (m, 2H). MS (ESI) m/z 969,1 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 70: Dimetyl-(((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 70A: tert-Butyl-4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroksypyrrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene)dikarbamat**

En oppløsning av 3,4-O-isopropyliden-D-marmitol (444 mg, 2,0 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (8 mL) ble behandlet med jodbenzendiacetat (1,54 g, 4,79 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum for å fjerne organiske løsemidler, og residuet ble suspendert i 0,1 M svovelsyreoppløsning (4 mL) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat. Blandingen ble deretter sekvensielt behandlet med 4-fluoranilin (383 mL, 444 mg, 4,00 mmol), 4-(tert-butoksykarbonylamino)fenylborsyre (853 mg, 3,60 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (8 mL). Blandingen ble varmet opp ved 50°C i 2 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum. Blandingen ble løst opp i etylacetat og ekstrahert med vann, 0,33 M tribasisk kaliumfosfatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuum gav et brunt fast stoff, som ble kromatografert over en 100 g silikagelpatron, under eluering med 5-70% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen (770 mg, 67%) som et tilnærmet hvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,22 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,51 (s, 18H). MS +ESI m/z (rel overflod) 580 (100, M+H), 602 (15, M+Na), 1159 (18, 2M+H).

**Eksempel 70B: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(tert-Butoksykarbonylamino)fenyl)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-3,4-diyldiacetat**

En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 70A (314 mg, 0,54 mmol), trietylamin (227 mL, 164 mg, 1,65 mmol) og DMAP (13 mg, 0,11 mmol) i 1:1 etylacetat-tetrahydrofuran (2,8 mL) ble behandlet med eddiksyreanhydrid (128 mL, 138 mg, 1,35 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble behandlet med vann fulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann, mettet natriumbikarbonatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inndamping under vakuum gav tittelforbindelsen (330 mg, 92%) som et kremfarget fast stoff, som var tilstrekkelig rent for videre bruk.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 4H), 7,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 4H), 6,66 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,47 (s, 2H), 6,25 (dd,  $J = 9,2, 4,3$  Hz, 2H), 5,53 (dd,  $J = 5,5, 1,9$  Hz, 2H), 5,46 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,83 (s, 6H), 1,51 (s, 18H). MS +ESI  $m/z$  (rel overflod) 664 (100, M+H).

**Eksempel 70C: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-Aminofenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-3,4-diyldiacetat-dihydroklorid**

En oppløsning av 4 N hydrogenklorid i dioksan (8 mL) ble behandlet med forbindelsen fra eksempel 70B (136 mg, 0,21 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 h. (Under denne tid begynte mono-avbeskyttelsesproduktet å felles, og man tilsatte ca. 4 ml diklormetan for å fremskynde reaksjonen ved å solubilisere mono-hydrokloridet.) Man tilsatte blandingen til et overskudd eter, og produktet ble samlet ved filtrering og vasket med eter. Etter tørking i en vakuumovn ved  $50^\circ\text{C}$  i 18 h, gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (92 mg, 84%) som et elfenbenshvitt pulver.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,28 (m, 8H), 6,81 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,63 (m, 2H), 5,51 (dd,  $J = 5,5, 1,9$  Hz, 2H), 1,79 (s, 6H).

**Eksempel 70D: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-aminofenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-3,4-diol**

I en 25-mL rundbunnet kolbe løste man opp eksempel 70C (160,5 mg, 0,299 mmol) i MeOH (3 mL), tilsatte kaliumkarbonat (165 mg, 1,197 mmol) og rørte om ved  $25^\circ\text{C}$  i 1,5 h. De faste stoffer ble avfiltrert, vasket med MeOH og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til tørrhet. Produktet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (85 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$  ppm 4,10-4,19 (m, 2H), 4,73 (d,  $J=2,71$  Hz, 2H), 4,80-4,88 (m, 2H), 4,84 (s, 4H), 6,21 (dd,  $J=9,22, 4,55$  Hz, 2H), 6,45 (d,  $J=8,35$  Hz, 4H), 6,72 (t,  $J=8,95$  Hz, 2H), 6,77 (d,  $J=8,24$  Hz, 4H); MS (DCI+) 380 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 70E: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-Fluorfenyl)-3,4-dimetoksyrrrolidin-2,5-diyldianilin**

I en ovnstørket 25-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra eksempel 70D (83,6 mg, 0,220 mmol) i vannfritt THF (3 mL) under nitrogen, avkjølte til  $0^\circ\text{C}$  i et isvannbad, tilsatte 60 vekt% NaH-dispersjon i mineralolje (18,51 mg, 0,463 mmol) og rørte om ved  $0^\circ\text{C}$  i 15 min. Deretter tilsatte man jodmetan (0,028 mL, 0,441 mmol) via mikrosprøyte og rørte om ved  $0^\circ\text{C}$  i 1 h, deretter ved  $25^\circ\text{C}$  i 3 h. Løsemidlet ble fjernet ved rotasjonsfordampning og residuet ble tørket under vakuum. Residuet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, gradient av 1% til 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (59 mg, 66%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$  ppm 3,25 (s, 6H), 3,92-4,17 (m, 2H), 4,91 (s, 4H), 5,07-5,24 (m, 2H), 6,28 (dd,  $J=9,16, 4,50$  Hz, 2H), 6,47 (d,  $J=8,46$  Hz, 4H), 6,73 (t,  $J=8,95$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J=8,35$  Hz, 4H); MS (DCI+)  $m/z$  408 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 70F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksyrrrolidin-2,5-diyldianilin))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

I en 10-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra eksempel 70E (57 mg, 0,140 mmol) i vannfritt DMSO (1,2 mL) under nitrogen, tilsatte (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (76 mg, 0,350 mmol), HATU (137 mg, 0,350 mmol) og diisopropyletylamin (0,073 mL, 0,420 mmol) og omrørte den klargule oppløsning ved  $25^\circ\text{C}$  i 1 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 mL) og vasket med  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 25 mL) og saltvann (15 mL), og den organiske fase ble tørket over vannfritt  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult residuum. Residuet ble rensert ved

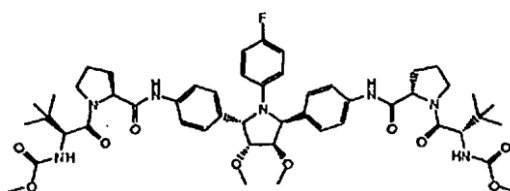
flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (118 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 (s, 11H), 1,39 (s, 7H), 1,72-1,95 (m, 6H), 2,08-2,25 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,35-3,49 (m, 3H), 4,12 (d, J=0,87 Hz, 2H), 4,15-4,29 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 2H), 6,28 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,35 Hz, 4H), 7,50 (t, J=8,89 Hz, 4H), 9,70-10,14 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 802 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 70G: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-Fluorfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis((4,1-fenylene)dipyrrolidin-2-karboksamid**

Man løste opp produktet fra eksempel 70F (112 mg, 0,140 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) under nitrogen, tilsatte TFA (1 mL) og rørte om ved 25°C i 30 min. Løsemidlet ble fjernet ved rotasjonsfordampning, gjenoppløst i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og inndampet under vakuum. Residuet ble tatt opp i EtOAc (50 mL) og vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL), og den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (72 mg, 84%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,57-1,69 (m, 4H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 4H), 3,28 (s, 6H), 3,66 (dd, J=8,84, 5,58 Hz, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 5,30-5,49 (m, 2H), 6,28 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,56 (d, J=8,57 Hz, 4H), 9,90 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 70H: Dimetyl-(((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis[benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Man løste opp produktet fra eksempel 70G (69,3 mg, 0,115 mmol) i vannfritt DMF (1,2 mL) under nitrogen, kjølte ned til 0°C og tilsatte deretter sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (50,4 mg, 0,288 mmol), HOBt-monohydrat (44,1 mg, 0,288 mmol), EDAC (56,3 mg, 0,288 mmol) og N-metylmorfolin (0,038 mL, 0,346 mmol). Kjølebadet ble fjernet og man rørte om ved 25°C i 13 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 mL) og vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Man tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (48 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6H), 1,80-2,05 (m, 8H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 4,03 (t, J=8,51 Hz, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H), 4,43 (dd, J=7,97, 4,83 Hz, 2H), 5,29-5,44 (m, 2H), 6,27 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,46 Hz, 4H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

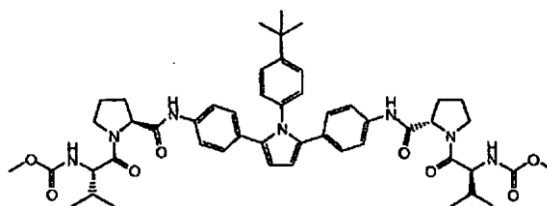


**Eksempel 71: Dimetyl-(((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksyppyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

Man løste opp produktet fra eksempel 70D (58,5 mg, 0,097 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) under nitrogen, kjølte ned til 0°C og tilsatte deretter sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (46,0 mg, 0,243 mmol), HOBt-monohydrat (37,2 mg, 0,243 mmol), EDAC (47,5 mg, 0,243 mmol) og 4-metylmorfolin (0,032 mL, 0,292 mmol). Man fjernet kjølebadet og rørte om over natten ved 25°C i 16 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Man tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (66 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,79-1,94 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,71-3,86 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,21 (d,



$J=8,89$  Hz, 2H), 4,44 (dd,  $J=7,92$ , 5,31 Hz, 2H), 5,31-5,39 (m, 2H), 6,27 (dd,  $J=9,22$ , 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t,  $J=8,89$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H), 7,49 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  945 (M+M)<sup>+</sup>.



5 **Eksempel 72: Dimetyl-([1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

**Eksempel 72A: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)dianilin**

Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet generelt i eksemplene 26F og 19B for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 382.

10 **Eksempel 72B: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksylat**

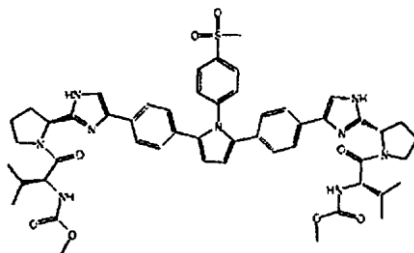
Til en oppløsning av produktet fra eksempel 72A (0,310 g, 0,813 mmol) i DMF (5 mL) tilsatte man (S)-1-(tertbutoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylyse (0,385 g, 1,79 mmol) 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,274 g; 1,79 mmol) og N-(3-dimetylamino)propyl-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (0,343 g, 1,79 mmol), og blandingen ble omrørt over natten. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det organiske ekstrakt ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi et råprodukt, som ble rensed ved triturering med eter for å gi 325 mg (51%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 24H) 1,83 (s, 6H) 2,15 (s, 2H) 3,45 (m, 4H) 4,18 (s, 2H) 6,40 (s, 2H) 6,98 (s, 6H) 7,37 (s, 6H) 9,98 (s, 2H).

15 **Eksempel 72C: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 72B (0,325 g, 0,419 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) ved romtemperatur tilsatte man TFA (1,0 mL), og omrøringen fortsatte i 5 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuet fordelt mellom vann og 25% isopropylalkohol-CHCl<sub>3</sub>. Den organiske fase ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen, som ble brukt direkte i neste omsetning. MS (DCI; M+H)  $m/z$  = 576.

20 **Eksempel 72D: Dimetyl-([1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

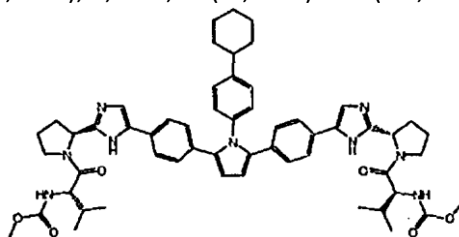
Produktet fra eksempel 72C og produktet fra (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 72B. Det urensede residuum ble rensed ved silikagelkromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 4% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi 129 mg (35%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,89 (s, 12H) 1,25 (s, 9H) 1,89 (s, 6H) 1,98 (s, 2H) 2,13 (s, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,61 (s, 2H) 3,80 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 4,39 (s, 2H) 6,38 (s, 2H) 6,95 (s, 6H) 7,34 (s, 8H) 9,96 (s, 2H).



35 **Eksempel 73: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamamat**

Eksempel 26E og 4-(metylsulfonyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 26F, 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (78 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  12,17-11,67 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,39-7,15 (m, 4H), 7,08-6,92 (m, 4H), 6,59-6,47 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,84-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,24 (d,  $J = 1,9$ , 3H), 2,20-1,81 (m, 10H), 0,91-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 959$ .



5 **Eksempel 74: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 74A: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol**

10 Produktet fra eksempel 26E og 4-cykloheksylanilin (Alfa) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 26F for å gi 1,23 g (91%) av tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, benzen- $D_6$ )  $\delta$  1,09 (s, 5H) 1,60 (s, 5H) 2,14 (s, 1H) 6,52 (s, 2H) 6,67 (s, 4H) 6,84 (s, 4H) 7,11 (s, 4H).

**Eksempel 74B: 1-(4-Cykloheksylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)-1H-pyrrol**

15 Produktet fra eksempel 74A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 26G for å gi 1,58 g (60%) av tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H)  $m/z = 630$ .

**Eksempel 74C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

20 En oppløsning av produktet fra eksempel 74B (0,400 g, 0,635 mmol) og produktet fra eksempel 26D (0,442 g, 1,40 mmol) i toluen (3 mL) og etanol (3 mL) ble behandlet med 1 M natriumkarbonat (2 mL) fulgt av 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (0,052 g, 0,064 mmol), blandingen ble avgasset (3 x vakuum/ $N_2$ -spyling) og deretter varmet opp til 90°C i 4 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuet fordelt mellom 25% isopropylalkohol- $\text{CHCl}_3$ . Den organiske fase ble tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og inndampet, og residuet ble tatt opp i eter, lydbehandlet, filtrert og tørket for å gi 499 mg (93%) av tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H)  $m/z = 848$ .

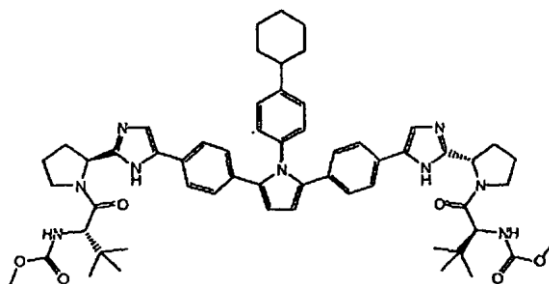
25 **Eksempel 74D: (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-Cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol**

Produktet fra eksempel 74C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 19D for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H)  $m/z = 648$ .

30 **Eksempel 74E: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

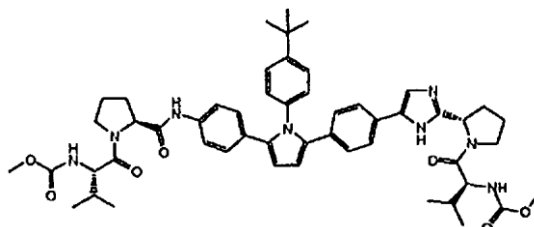
35 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 74D (0,190 g, 0,293 mmol) i DMF (5 mL) tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,113 g, 0,645 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,099 g; 0,645 mmol) og N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (0,124 g, 0,645 mmol), og blandingen ble omrørt i 3 h. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Det organiske sjikt ble inndampet og residuet renses ved kromatografi (gradientluering fra 0% til 4% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for å gi 100 mg (35%) av tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0,84 (d,  $J=6,62$  Hz, 6H) 0,87 (d,  $J=6,72$  Hz, 6H) 1,20 (m, 2H) 1,35 (m, 4H) 1,78 (m, 4H) 1,92 (m, 6H) 2,10 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,76 (m, 4H) 4,02 (m, 2H) 5,03 (m, 2H) 6,47 (m, 2H) 6,99 (m, 6H) 7,18 (m, 3H) 7,27 (m, 2H) 7,41 (m, 2H) 7,51 (m, 4H) 11,74 (s, 2H).

40



**Eksempel 75: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-{4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3,3-dimetylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat**

- 5 Produktet fra eksempel 74D og (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 74E for å gi 165 mg (57%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,86-0,96 (m, 18H) 1,23 (m, 2H) 1,36 (m, 4H) 1,78 (m, 4H) 1,88-2,00 (m, 4H) 2,10 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,77 (m, 4H) 4,21 (m, 2H) 5,05 (m, 2H) 6,46 (s, 2H) 6,96-7,03 (m, 6H) 7,19 (m, 2H) 7,38-7,55 (m, 7H) 7,70 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,97 (d, J=8,46 Hz, 1H) 11,76 (s, 2H).
- 10



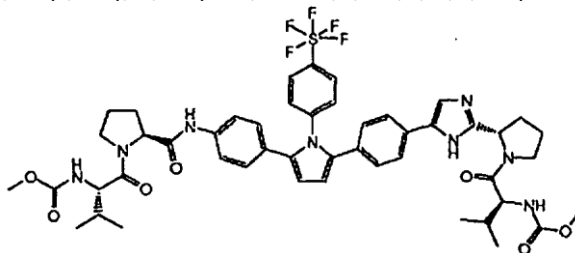
**Eksempel 76: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-L-prolinamid**

**Eksempel 76A: 2-(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)-1H-pyrrol**

- 15 TFA (0,6 mL, 7,79 mmol) ble tilsatt man til en blanding av produktet fra eksempel 39A (1,2335 g, 3,41 mmol) og 4-tert-butylanilin (0,8 mL, 5,07 mmol) i toluen (30 mL) og varmet opp til 110°C i 17 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble helt i eter/vann og omrørt inntil det dannet seg et fint fast. Blandingen ble filtrert for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, benzen-D<sub>6</sub>) δ 1,02 (s, 9H), 6,48 (d, J = 3,8, 1H), 6,52 (d, J = 3,8, 1H), 6,63 (d, J = 8,5, 2H), 6,80 (d, J = 8,5, 2H), 6,84 (d, J = 8,9, 2H), 6,89 (d, J = 8,5, 2H), 7,10 (d, J = 8,5, 2H), 7,70 (d, J = 8,9, 2H).
- 20

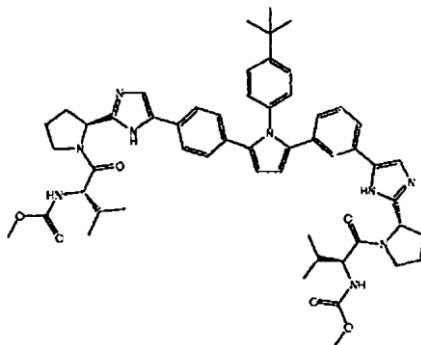
**Eksempel 76B: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-L-prolinamid**

- 25 Eksempel 76A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 19B, 55F, 39E (reaksjonstemperatur= 85°C), 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,14 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-D<sub>4</sub>) δ 0,94 (ddd, J = 21,1, 19,5, 6,7, 12H), 1,30 (s, 10H), 2,36-1,92 (m, 10H), 3,63 (s, 6H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 4,19 (d, J = 7,9, 2H), 4,50 (dd, J = 8,1, 5,3, 1H), 5,11 (dd, J = 7,6, 5,5, 1H), 6,39 (d, J = 3,7, 1H), 6,43 (d, J = 3,6, 1H), 7,01 (dt, J = 28,2, 8,3, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (ddd, J = 19,1, 11,9, 5,7, 6H). MS (ESI) *m/z* 913 (M+H)<sup>+</sup>.



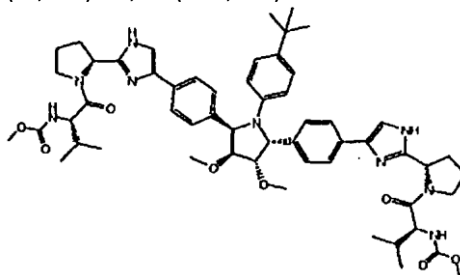
**Eksempel 77: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-[5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]fenyl]-1-[4-(pentafluor-lambda~6~-sulfanyl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-L-prolinamid**

Eksempel 39A og 4-aminofenylsvovelpentafluorid ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 76A, 19B, 55F, 39E (reaksjonstemperatur = 85°C), 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = DMF) for å gi tittelforbindelsen (0,36 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,86 (ddd, J = 6,9, 15,8, 21,6, 12H), 2,04-1,76 (m, 7H), 2,24-2,04 (m, 3H), 3,53 (d, J = 3,0, 6H), 3,61 (dd, J = 6,7, 16,0, 1H), 3,88-3,67 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 8,3, 14,1, 2H), 4,40 (dd, J = 5,0, 8,0, 1H), 5,12-4,92 (m, 1H), 6,49 (ddd, J = 3,6, 14,2, 18,1, 2H), 7,09-6,84 (m, 4H), 7,38-7,12 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 8,3, 16,7, 2H), 7,89 (t, J = 8,7, 2H), 10,01 (d, J = 20,9, 1H), 12,16-11,66 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 983 (M+H)<sup>+</sup>, 981 (M-H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 78: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(3-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-1-imidazol-5-yl]fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

2,4'-Dibromacetofenon og 3'-bromacetofenon ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26E, 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (232 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,81-0,91 (m, 12H) 1,25 (s, 9H) 1,93 (m, 4H) 2,11 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,78 (m, 4H) 4,04 (m, 2H) 5,03 (m, 2H) 6,49 (m, 2H) 6,90,7,08 (m, 5H) 7,11-7,21 (m, 1H) 7,27-7,55 (m, 9H) 7,71 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,94-8,01 (m, 2H) 11,72 (br s, 2H).



**Eksempel 79: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

**Eksempel 79A: 1,2:3,4:5,6-Tri-O-isopropyliden-L-mannitol**  
En oppløsning av L-mannoninsyre  $\gamma$ -lakton (9,87 g, 55,4 mmol) i metanol (150 mL) ved 0°C ble behandlet med litiumborhydrid (2,1 g, 97 mmol) i løpet av 30 min. Etter fullført tilsetning, ble blandingen varmet opp til romtemperatur i 30 min. Blandingens ble deretter forsiktig behandlet med en oppløsning av hydrogenklorid i dioksan (4 N, 2 mL). Oppløsningen ble deretter inndampet under vakuu, først på en rotasjonsfordamper og deretter under høyvakuu (0,3 mm Hg) under oppvarming med en varmpistol for å fjerne de siste sporene av metanol. Det dannede faste stoff ble deretter suspendert i aceton (50 mL) og behandlet med 2,2-dimetoksypropan (41 mL, 34,6 g, 332 mmol) og en oppløsning av hydrogenklorid i dioksan (4 N, 42 mL, 166 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingens ble inndampet under vakuu til ca. 20% av sitt opprinnelige volum, og den

uhomogene blanding ble tilsatt til mettet natriumbikarbonatoppløsning (200 mL) fulgt av omrøring i 48 h. Felningen ble samlet ved filtrering og vasket med vann og lufttørket. Det hvite faste stoff ble løst opp i etanol (200 proof, 175 mL) og filtrert gjennom celitt for å fjerne partikkelformet materiale.

Oppløsningen ble avkjølt til  $-78^{\circ}\text{C}$  for å bevirke krystallisasjon. Det faste stoff ble samlet ved filtrering, og modervæskene inndampet til ca. halvt volum og igjen avkjølt til  $-78^{\circ}\text{C}$ . Det andre utbyttre av krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med etanol. Etter tørking i en vakuuovn ved  $50^{\circ}\text{C}$  i 3 h, gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (9,88 g, 59%) som et fnuggete hvitt fast stoff.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,19 (dt,  $J = 6,0, 3,0$  Hz, 2H), 4,08 (dd,  $J = 8,3, 6,4$  Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,36 (s, 6H). MS (+ESI)  $m/z$  (rel overflod) 303 (100, M+H), 320 (43, M+NH<sub>4</sub>).

#### 10 Eksempel 79B: 3,4-O-Isopropyliden-L-mannitol

Forbindelsen fra eksempel 79A (9,88 g, 32,7 mmol) ble suspendert i 60% (vol/vol) eddiksyre i vann (150 mL) i en 1 L rundbunnet kolbe, og kolben ble plassert i en rotasjonsfordamper og rotert varmebad ved  $45^{\circ}\text{C}$  i 1,5 h. Varmebadets temperatur ble redusert til  $40^{\circ}\text{C}$ , og man festet et rørt til vakuumpumpen på rotasjonsfordamperen. Blandingen ble inndampet under ca. 1 mm Hg trykk til et vått fast stoff. Dette materiale ble fortynnet med diklormetan (100 mL) og omrørt ved romtemperatur i 10 min.

Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i toluen og inndampet under vakuum (2 x) for å fjerne resten av eddiksyren. Det hvite faste stoff ble deretter triturerert med eter (60 mL) og samlet ved filtrering. Etter tørking i en vakuuovn i 18 h, gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (2,46 g, 34%) som et hvitt fast stoff.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,07 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,45 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,86 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Hz, 2H), 3,54 (ddd,  $J = 10,9, 5,5, 3,1$  Hz, 2H), 3,48 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

#### 20 Eksempel 79C: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)-2,5-bis(4-(4-metoksybenzyloksy)fenyl)pyrrolidin-3,4-diol

Til en oppløsning av eksempel 79B (1,0g, 4,5 mmol) i  $\text{CH}_3\text{OH}$  (12,0 mL) og  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,0 mL) tilsatte man jodbenzendiacetat (3,48g, 10,8 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, til residuet tilsatte man 0,1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. pH ble justert til  $\sim 6$  med fast  $\text{NaHCO}_3$ , og 4-tert-butylanilin (1,43 mL, 9,0 mmol) ble tilsatt, fulgt av 4-(4-metoksybenzyloksy)fenylborsyre (2,09g, 8,1 mmol) og heksafluoropropylalkohol (8 mL). Oppløsningen ble varmet opp til  $50^{\circ}\text{C}$  i 2 h og avkjølt, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg det vandige sjikt som inneholdt en god del av et fast materiale. Blandingen ble fortynnet med  $\text{H}_2\text{O}$  og 0,33 M  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ble tilsatt, og blandingen ble omrørt kraftig. Det dannede hvite faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket i en vakuuovn for å gi tittelforbindelsen (1,49g, 2,26 mmol, 50%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 (s, 9H) 3,75 (s, 6H) 4,21 (s, 2H) 4,95 (s, 2H) 5,02 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,20 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H) 6,85-6,97 (m, 10H) 7,05 (d,  $J=8,6$  Hz, 4H) 7,37 (d,  $J=8,7$  Hz, 4H).

#### 35 Eksempel 79D: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksy-2,5-bis-(4-(4-metoksybenzyloksy)fenyl)pyrrolidin

Til en oppløsning av eksempel 79C (1,49g, 2,26 mmol) i THF (17 mL) og DMF (5,7 mL) ved  $0^{\circ}\text{C}$  tilsatte man porsjonsvis NaH, 60% i mineralolje (0,27g, 6,77 mmol), og blandingen ble omrørt ved  $0^{\circ}\text{C}$  i 20 min. Jodmetan (0,31 mL, 4,97 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h, fortynnet med EtOAc, vasket med mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  og saltvann, tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et oljete produkt. Oljen ble fortynnet med minimal eter, og oljen begynte å stivne og tittelforbindelsen ble isolert som et fargeløst fast stoff (1,55g, 2,25 mmol, 100%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,16 (s, 6H) 3,44 (s, 6H) 3,82 (s, 6H) 4,12-4,17 (m, 2H) 4,94 (s, 4H) 5,22 (dd,  $J=5,2, 1,63$  Hz, 2H) 6,29 (d,  $J=8,9$  Hz, 2H) 6,88-7,00 (m, 10H) 7,12 (d,  $J=8,6$  Hz, 4H) 7,34 (d,  $J=8,6$  Hz, 4H). MS (ESI)  $m/z$  688 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 79E: 4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)difenol**

Til en oppløsning av eksempel 79D (1,55g, 2,25 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (9 mL, 117 mmol) og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet, og det urensede residuum ble løst opp i 1:1 EtOAc/mettet NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,0 g, 2,23 mmol, 99%). MS (ESI) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 79F: 4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat)**

Til en oppløsning av eksempel 79E (1,0g, 2,23 mmol) i DMF (12 mL) tilsatte man K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,695 g, 5,0 mmol) og 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (0,86 mL, 4,9 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 100°C i 1 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et råprodukt, som ble rensed ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 0-20% EtOAc/ heksan for å gi tittelforbindelsen (1,63 g, 1,61 mmol, 72%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,17 (s, 9H) 3,42 (s, 6H) 4,10 (dd, J=5,3, 1,90 Hz, 2H) 5,30 (dd, J=5,2, 1,9 Hz, 2H) 6,19 (d, J=8,8 Hz, 2H) 6,99-7,03 (m, 2H) 7,21-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 1012 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 79G: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)-3,4-dimetoksy-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

I et trykkrør kombinerte man eksempel 79F (216 mg, 0,21 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (114 mg, 0,45 mmol), dicykloheksyl(2',4',6'-triiisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (16,3 mg, 0,034 mmol), kaliumacetat (126 mg, 1,28 mmol) og dioksan (2 mL), og blandingen ble avgasset med N<sub>2</sub>-gass i 30 min. Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (7,8 mg, 8,54 mmol) ble tilsatt, og avgassingens fortsatte i 10 min. Røret ble forseglest og varmet opp til 100°C i 30 min. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropyl-funksjonalisert silikagel i 1 h og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (143 mg, 100%).

**Eksempel 79H: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)bis(1H-imidazol-4,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksyilat**

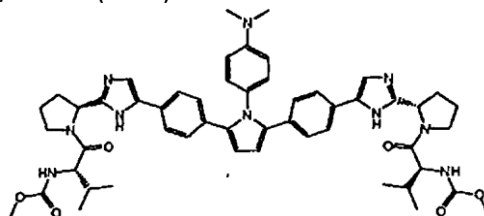
I et trykkrør kombinerte man eksempel 79G (140 mg, 0,21 mmol), (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksyilat (Eksempel 26D) (166 mg, 0,524 mmol), 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,524 mL, 0,524 mmol), EtOH (1 mL) og toluen (1 mL), og blandingen ble avgasset med N<sub>2</sub>-gass i 30 min. 1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium(II)-diklormetan-kompleks (15,3 mg, 0,021 mmol) ble tilsatt, og avgassingens fortsatte i 10 minutter. Røret ble forseglest og varmet opp til 100°C i 3 h, og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 h. Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom celitt, filtratet ble vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Materialet ble rensed ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 0-100% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (119 mg, 0,135 mmol, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,13 (s, 9H) 1,49 (s, 18H) 1,88-2,02 (m, 2H) 2,06-2,22 (m, 4H) 2,99 (s, 2H) 3,33-3,48 (m, 4H) 3,43 (s, 6H) 4,23 (s, 2H) 4,96 (d, J=5,3 Hz, 2H) 5,29 (d, J=6,9 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,13-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 886 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 79I: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)-fenyl)pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Til en oppløsning av eksempel 79H (30 mg, 0,034 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (1 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og resten deretter løst opp i DMSO (0,5 mL). N,N-Diisopropyletylamin ble tilsatt inntil pH 9-10, deretter ble (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (14,8 mg, 0,085 mmol) tilsatt fulgt av HATU (32 mg, 0,085 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble

fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Man løste opp residuet i CH<sub>3</sub>OH (2 mL), tilsatte fast K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> og rørte om ved romtemperatur i 30 min. De faste stoffer ble avfiltrert, filtratet ble inndampet under vakuum og residuet

5 tittelforbindelsen (21,6 mg, 0,022 mmol, 63%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,82-2,03 (m, 2H) 2,02-2,24 (m, 4H) 2,32 (br s, 2H) 3,04 (br s, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,75-3,90 (m, 2H) 4,22 (s, 2H) 4,31 (d, J=15,7 Hz, 2H) 5,16-5,33 (m, 4H) 5,37 (d, J=9,1 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (s, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,22 (d, J=8,0 Hz, 4H) 7,31-7,52 (m, 2H) 7,60-7,87 (m, 2H) 10,26 (s, 1H) 10,64 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 1000 (M+H)<sup>+</sup>.

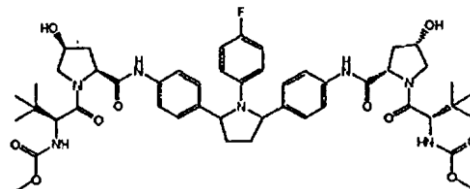


10

**Eksempel 80: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[S-(4-{1-[4-(dimethylamino)fenyl]-5-(4-(2-[(2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl)-fenyl]-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamamat**

Eksempel 26E og N,N-dimetyl-p-fenylendiamin ble prosessert ved bruk av sekvensielt  
15 fremgangsmåtene fra eksemplene 76A, 39E, 39F, 55G (25% isopropylalkohol/klorform brukt for ekstrahering) og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (5,6 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94-0,75 (m, 12H), 2,04-1,78 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 3,38 (s, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,84-3,68 (m, 3H), 4,10-3,96 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 2,9, 6,7, 2H), 6,53-6,37 (m, 2H), 6,70-6,54 (m, 2H), 7,12-6,85 (m, 6H), 7,33-7,12 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 4H), 12,11-11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 923 (M+H)<sup>+</sup>.

20



25

**Eksempel 81: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[benzen-4,1-diyl]karbamoyl-[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl]][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[benzen-4,1-diyl]karbamoyl[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl]][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat**

**Eksempel 81A: (2S,4S)-1-(tert-Butoksykarbonyl)-4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylyse**

Til en oppløsning av (2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylyse (3,9 g, 29,7 mmol) i THF (26,7 mL) og vann (13,3 mL) tilsatte man di-tert-butyldikarbonat (7,14 g, 32,7 mmol) og natriumhydroksid(2,0 N, 22,9 mL, 45,8 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingens  
30 deretter tilsatt 10% sitronsyre (50 mL) fulgt av EtOAc og ekstrahering med vann og saltvann. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi 5,31 g (77%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) *m/z* 232 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 81B: (2S,4S)-1-(tert-Butoksykarbonyl)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-2-karboksylyse**

35 Til en oppløsning av eksempel 81A (5,31, 22,96 mmol) og imidazol (7,82 g, 115 mmol) i diklormetan (106 mL) og DMF (21,3 mL) tilsatte man tert-butyldimetylsilylchlorid (7,61 g, 50,5 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingens deretter tilsatt vann (425 mL), oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc, det organiske ekstrakt ble inndampet til et residuum som ble løst opp i 25% EtOAc og 75% heksan og deretter ekstrahert med saltvann, og det organiske ekstrakt ble  
40 inndampet til et fast stoff. Det dannede faste stoff ble løst opp i metanol (65 mL) og vann (85 mL),

deretter ble litiumhydroksidmonohydrat (1,93 g, 46 mmol) tilsatt, og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Etterpå tilsatte man vann (106 mL) og en oppløsning av 1 N vandig saltsyre inntil man hadde nådd pH 2. Blandingen ble deretter ekstrahert med en blanding av 25% EtOAc og 75% heksan, og det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet til et fargeløst fast stoff. MS (ESI) m/z 346 (M+H)+.

**Eksempel 81C: (3S,3'S,5S,5'S)-tert-Butyl 5,5'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(3-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat) og (3S,3'S,5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(3-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat)**

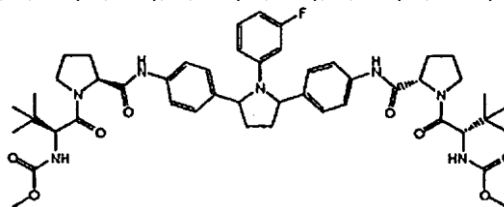
Produktet fra eksempel 81B (149 mg, 0,432 mmol) og produktet fra eksempel 5A (50 mg, 0,144 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1F for å gi 74 mg (51 %) av tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer. MS (ESI) m/z 1002 (M+H)+.

**Eksempel 81D: (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(4-hydroksypyrrrolidin-2-karboksamid) og (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(4-hydroksypyrrrolidin-2-karboksamid)**

Produktet fra eksempel 81C (74 mg, 0,074 mmol) ble løst opp i trifluoreddiksyre (4 mL), vann (0,2 mL) og diklormetan (0,2 mL), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Etterpå ble blandingen inndampet til en olje som ble løst opp i 75% CHCl<sub>3</sub> og 25% isopropylalkohol og deretter ekstrahert med en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske ekstrakt ble separert, tørket, filtrert og inndampet til et fargeløst fast stoff. MS (ESI) m/z 574 (M+H)+.

**Eksempel 81E: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl((2S,4S)-4-hydroksypyrrrolidin-2,1-diyl)[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl-((2S,4S)-4-hydroksypyrrrolidin-2,1-diyl)[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Til produktet fra eksempel 81D (40 mg, 0,072 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre (34,1 mg, 0,18 mmol) og HATU (60,2 mg, 0,158 mmol) i DMSO (3 mL) tilsatte man Hunig's base (0,063 mL, 0,36 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-10% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (21 mg, 32% utbytte): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,94 (s, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 4H), 7,07 (m, 6H) 6,74 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,15 (dd, J=9,1, 4,4 Hz, 2H), 5,26 (dd, J=6,1, 3,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,33 (t, J=7,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,91 (m, 18H).

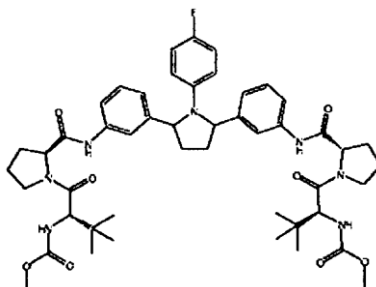


**Eksempel 82: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl)[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl)[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Eksempel 1C og 3-fluoranilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 1D, 1E, 1F, 1G og 1H for å gi tittelforbindelsen. Trans-diastereomerene ble separert fra cis-diastereomeren ved trinnet for 4,4'-(1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin. Data for tittelforbindelsen: <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (d, J=2,17 Hz, 18H), 1,75-1,92 (m, 7H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,59-3,73



(m, 6H), 3,73-3,82 (m, 2H), 4,21 (d,  $J=8,89$  Hz, 2H), 4,46 (dd,  $J=7,92, 5,31$  Hz, 2H), 4,70 (t,  $J=4,66$  Hz, 2H), 6,07 (d,  $J=12,90$  Hz, 1H), 6,19 (dd,  $J=8,35, 1,63$  Hz, 1H), 6,37 (dt,  $J=8,35, 2,06$  Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,08 (d,  $J=8,67$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J=7,26$  Hz, 4H), 7,60 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H), 10,07 (s, 2H). MS (ESI)  $m/z$  885 (M+H)<sup>+</sup>.



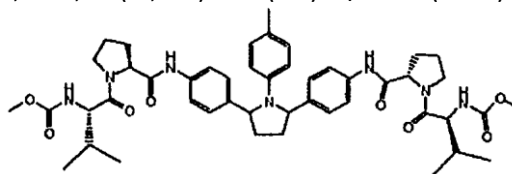
5 **Eksempel 83:** Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat

10 **Eksempel 83A:** (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl) bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

15 Eterfraksjonen fra opparbeidelsen fra eksempel 55F ble renset ved bruk av flash-kromatografi (silikagel, 0-30%EtOAc/diklormetan) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer. MS (ESI)  $m/z$  742 (M+H)<sup>+</sup>.

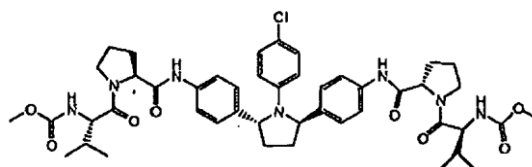
20 **Eksempel 83B:** Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat

25 Produktet fra eksempel 83A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i eksemplene 55G og 55H for å gi tittelforbindelsen (0,18 g, 27%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,97 (d,  $J = 4,5, 18$ H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 5H), 2,05-1,92 (m, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 3,54 (d,  $J = 1,5, 6$ H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 2H), 4,21 (d,  $J = 8,9, 2$ H), 4,50-4,37 (m, 2H), 5,14 (d,  $J = 5,7, 2$ H), 6,30-6,19 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,88 (d,  $J = 7,7, 2$ H), 7,09 (d,  $J = 8,7, 2$ H), 7,23 (t,  $J = 7,9, 2$ H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,1, 2$ H), 10,07-9,96 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  884 (M+H)<sup>+</sup>, 882 (M-H)<sup>+</sup>.



30 **Eksempel 84:** Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-metylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-metylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat

35 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av prosedyrene beskrevet for syntesen av eksemplene 34A, 34B, 34C, 34D og 34E, i det man brukte 4-metylanilin i stedet for 4-tert-butylanilin. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,90 (m, 6H), 0,90-0,95 (m, 6H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 8H), 2,03 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,14 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H), 6,13-6,18 (m, 2H), 6,72 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 9,98 (s, 2H); MS  $m/z$  852,3 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 85: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

**Eksempel 85A: 1-(4-Klorfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

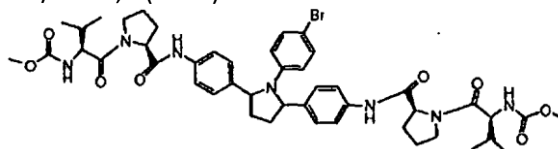
Produktet fra eksempel 1B (0,50 g, 1,51 mmol) ble suspendert i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). Trietylamin (0,626 mL, 4,51 mmol) ble tilsatt ved 0°C, den dannede blanding ble omrørt i 30 min, og metansulfonylchlorid (0,293 mL, 3,76 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og deretter inndampet under vakuum for å gi et lysegult fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i DMF (6 mL), 4-kloranilin (1,92 g, 15,05 mmol) ble tilsatt, og den dannede blanding ble omrørt ved 50°C over natten. Blandingen ble fordelt mellom EtOAc og 1N vandig HCl, og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-12% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,226 g, 35%).

**Eksempel 85B: 4,4'-(trans-1-(4-Klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 85A (0,214 g, 0,505 mmol) i EtOH (2,52 mL) og THF (2,52 mL) tilsatte man platin(IV)-oksid(0,115 g, 0,505 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur under 1 atm H<sub>2</sub> over natten. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-12% EtOAc i heksan for å gi en blanding av tittelforbindelsen og noe deklorert produkt (4,4'-(trans-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)dianilin).

**Eksempel 85C: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis[benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzmie-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

En blanding av produktet fra eksempel 85B ble underkastet prosedyrene beskrevet i eksemplene 34C, 34D og 34E for å gi tittelforbindelsen fritt for deklorert produkt. 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,84-0,89 (m, 6H), 0,89-0,94 (m, 6H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 8H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 4,01 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,36-4,44 (m, 2H), 5,16 (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 9,99 (s, 2H). MS m/z 872,3 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 86: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis[benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

**Eksempel 86A: 1-(4-Bromfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 1C (0,7 g, 1,433 mmol) og 4-bromanilin (2,54 g, 14,33 mmol) ble suspendert i DMF (6mL) og omrørt ved 50°C over natten. Den dannede blanding ble fordelt mellom etylacetat (100 mL) og vann (50 mL). Den organiske fase ble vasket med 1N HCl (2x50mL) fulgt av vasking med saltvann, og deretter tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Råproduktet ble rensset ved

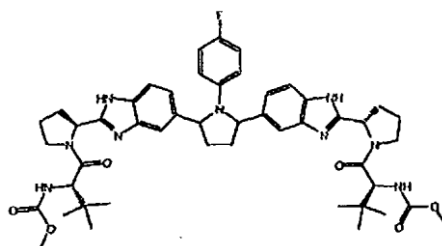
kromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 2-50% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer (74,4mg, 11% utbytte).

**Eksempel 86B: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-dipyrrolidin-2-karboksamid**

5 Eksempel 86A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 1E, 1F, og 1G for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer.

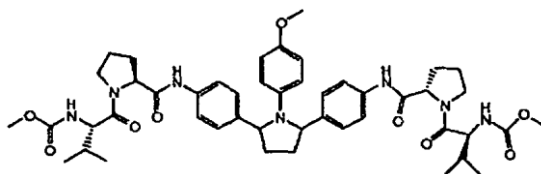
**Eksempel 86C: Dimetyl-([1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

10 Produktet fra eksemplene 86B (78,0mg, 0,129 mmol) ble slått sammen med EDAC (67,0mg, 0,347 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (49,0mg, 0,323 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (61,0mg, 0,346 mmol) i dimetylformamid (1,4mL) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Til denne oppløsning tilsatte man diisopropyletylamin (0,113 mL, 0,645 mmol). Blandingen fikk stå under omrøring over natten ved romtemperatur, fulgt av fordeling mellom etylacetat (20mL) og vann (5mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x5mL) og deretter tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet til tørrhet. Råproduktet ble kromatografert ved reversfase (C<sub>18</sub>)-HPLC, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av (trans)-diastereomerer (0,045g, 38% utbytte) som et elfenbenshvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,72-1,03 (m, 12H) 1,65 (s, 2H) 1,79-2,19 (m, 11H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,67 (m, 2H) 3,75-3,86 (m, 2H) 3,95-4,09 (m, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 4,88 Hz, 2H) 5,08-5,25 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,06 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,12 (d, J=7,16 Hz, 4H) 7,31 (dd, J=8,29, 3,96 Hz, 2H) 7,51 (dd, J=8,46, 1,52 Hz, 4H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 916,6 (M+H)<sup>+</sup>.



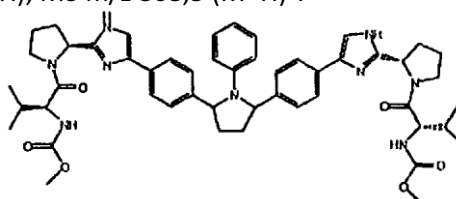
**Eksempel 87: Metyl(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate og metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-bevizimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate**

30 Produktet fra eksempel 29G (0,045 g, 0,084 mmol), (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,037 g, 0,193 mmol), 4-metylmorfolin (0,037 mL, 0,336 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-1-olhydrat (0,028 g, 0,185 mmol) og N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (0,035 g, 0,185 mmol) ble slått sammen i 2 mL DMF og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske sjikt ble vasket med 3 X 20 mL saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Råproduktet ble flash-kromatografert på en 4 g Isco Gold silikapatron under eluering med 1,5-8% MeOH i metylenklorid. En andre reversfase C-18 preparativ kromatografi under eluering med 9:1 vann/acetonitril --> 100% acetonitril gav tittelforbindelsen (29 mg, 28%; blanding av trans-diastereomerer) som et lysebrunt pulver. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-0,95 (m, 18H) 1,21-1,46 (m, 4H) 1,75-2,27 (m, 8H) 3,56 (s, 6H) 3,86 (t, J=5,26 Hz, 4H) 4,22 (dd, J=8,57, 4,45 Hz, 2H) 5,15-5,24 (m, 2H) 5,53 (d, J=4,88 Hz, 2H) 6,30 (dd, J=9,11, 4,34 Hz, 2H) 6,75-6,83 (m, 2H) 7,29 (d, J=8,57 Hz, 2H) 7,35 (d, J=8,46 Hz, 2H) 7,48 (d, J=7,92 Hz, 2H) 7,69 (d, J=7,37 Hz, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 879 (M+H)<sup>+</sup>.



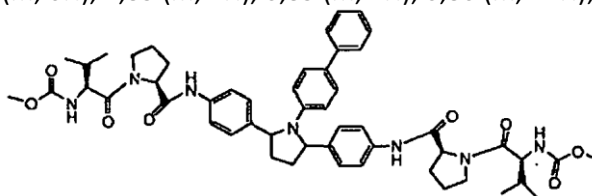
**Eksempel 88: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-metoksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-metoksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av prosedyrene beskrevet for syntesen av eksemplene 34A, 34B, 34C, 34D og 34E, i det man brukte 4-metoksyfenylamin i stedet for 4-*tert*-butylanilin. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,90 (m, 6H), 0,90-0,95 (m, 6H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 8H), 2,08-2,19 (m, 2H), 3,52 (s, 9H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,39-4,46 (m, 2H), 5,12 (d, *J*=6,3 Hz, 2H), 6,18 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,56 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,09-7,15 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 9,97 (s, 2H); MS *m/z* 868,5 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 89: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-1(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamamat og metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-1(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamamat**

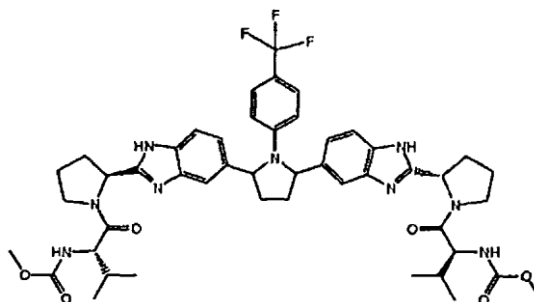
Trans-diastereomerene erholdt i eksempel 59B (8,5 mg, 0,0107 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (4,67 mg, 0,027 mmol) og HATU (8,9 mg, 0,023 mmol) i DMSO (1 mL) ble tilsatt til Hunig's base (0,015 mL, 0,085 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 5,0 mg (53%) av tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 14,45 (bs, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,31 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 5,37 (m, 2H), 5,09 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,09 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,80 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 90: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(bifenyl-4-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(bifenyl-4-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 86C (24,9mg, 0,027 mmol) løst opp i en THF (1mL) og vann (0,3mL) oppløsning ble kombinert i et mikrobølgegerør med fenylborsyre (6,90mg, 0,054 mmol), tribasisk kaliumfosfat (13,37mg, 0,063 mmol) og 1,1'-bis(di-*tert*-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (1,42 mg, 2,17 mmol). Røret ble forsegleet og nitrogen boblet gjennom ved romtemperatur i fem min. Alle gassrør

ble deretter fjernet og reaksjonsbeholderen ble senket ned i et 50°C oljebad og varmet opp i to og en halv time. Innholdet i røret ble fordelt mellom etylacetat (5mL) og saltvann (1mL). Den organiske fase ble vasket med saltvann (2 x 1mL) og deretter tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Råproduktet ble rensed ved silikagelkromatografi under eluering med 5% EtOAc-heksan og progressivt til (75% EtOAc-heksan) + 3% metanol for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av (trans) diastereomerer (18,6mg, 75% utbytte) som et kremfarget fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,99 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,77-2,19 (m, 11H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,65 (m, 2H) 3,74-3,86 (m, 2H) 3,96-4,08 (m, 2H) 4,44 (d, J=4,99 Hz, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,35 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,17 (d, J=7,26 Hz, 5H) 7,24-7,34 (m, 6H) 7,45 (d, J=7,92 Hz, 2H) 7,52 (d, J=7,81 Hz, 4H) 10,00 (s, 2H). MS ESI (+) m/z ved 915,1 (M+H)<sup>+</sup>, m/z ved 972,3 (M+CH<sub>3</sub>CN+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.



**Eksempel 91:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat og metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat

**Eksempel 91A:** (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diyl)dipyrrolidinium)klorid

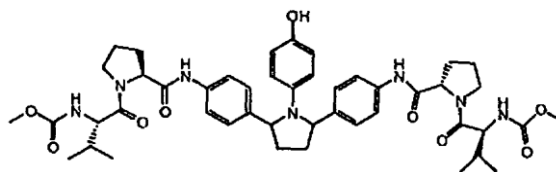
Eksempel 28C og 4-trifluorinetylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 28D-28J for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer.

**Eksempel 91B:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat og metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(trifluornietyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat

Produktet fra eksempel 91A (1:1-blanding av cis- og trans-isomerer), 0,018 g, 0,027 mmol), HOBT (0,013 g, 0,082 mmol), EDAC (0,016 g, 0,082 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,014 g, 0,082 mmol) ble slått sammen i en 20 ml rundbunnet kolbe og løst opp i 1 ml DMF ved romtemperatur og tilsatt 4-metylmorfolin (0,015 ml, 0,137 mmol), og den dannede klare, noe brune oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Reaksjonsblandingen ble analysert ved LC-MS og viste seg å være fullført. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml EtOAc, vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub> og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff. Materialet ble rensed ved preparativ HPLC på en Fenomenex Luna C8(2) 5 um 100Å AXIA-kolonne (30mm x 75mm). En gradient av acetonitril (A) og 0,1% trifluoreddiksyre i vann (B) ble brukt, ved strømningsraten 50mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min lineær gradient 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min lineær gradient 95-10% A).

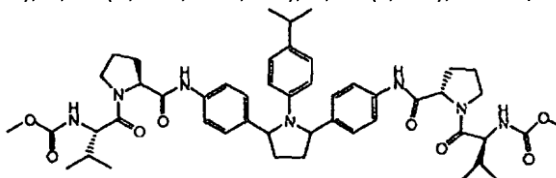
Produktfraksjonene ble samlet og inndampet til tørrhet under vakuum og etterlot seg tittelforbindelsen som et brunt fast stoff, (11 mg, 44%) og en blanding av diastereomere trans-isomerer. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,67-0,94 (m, 12H) 1,95 (m, 18H) 3,79-3,89 (m, 6H) 4,10 (s, 2H) 5,19 (s,

1H) 5,64 (s, 2H) 6,45 (s, 2H) 7,28 (s, 4H) 7,47 (s, 4H) 7,69 (s, 4H), 12,1 (b, 2H)ESI+(m/z):900,6, ESI-(m/z):898,8.



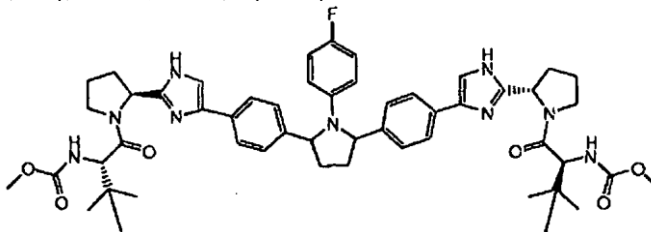
**Eksempel 92: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-hydroksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-hydroksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 88 (0,050 g, 0,058 mmol) i  $\text{CB}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) ved  $-78^\circ\text{C}$  tilsatte man en 1,0 M oppløsning av borttribromid i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,29 mL, 0,29 mmol). Den dannede mørkerødfargede oppløsning ble omrørt ved  $-78^\circ\text{C}$  i 4 h og deretter varmet opp til romtemperatur og vasket med vann. Det organiske sjikt ble tørket over natrium sulfat, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-7,5% MEOH i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  for å gi tittelforbindelsen (5,5 mg, 12%) som en blanding av trans-diastereomerer. 1H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,86-0,90 (m, 6H), 0,90-0,95 (m, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,82-2,04 (m, 8H), 2,08-2,19 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 4,02 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H), 4,40-4,46 (m, 2H), 5,08 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H), 6,08 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,38 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 8,27 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 9,96 (s, 2H); MS m/z 854,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.



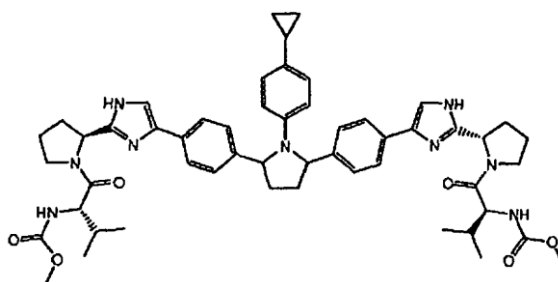
**Eksempel 93: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(propan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2K,5R)-1-[4-(propan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt som en blanding av trans-diastereomerer ved bruk av prosedyrene beskrevet for syntesen av eksemplene 34A, 34B, 34C, 34D og 34E, i det man brukte 4-isopropylanilin i stedet for 4-tert-butylanilin. 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0,85-0,90 (m,  $J=5,8$ , 5,8 Hz, 6H), 0,90-0,96 (m, 6H), 1,02-1,06 (m, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 8H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), , 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,02 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,14 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H), 6,15-6,20 (m, 2H), 6,79 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 4H), 9,97 (s, 2H); MS m/z 880,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.



**Eksempel 94: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(d-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 5 [(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-  
 yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate og metyl-((2S)-1-  
 [(2S)-2-(4-{4-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-  
 dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate**

Produktet fra eksempel 45D (28 mg, 0,048 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 45E, i det man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonyl)ylamino)-3-metylsmørsyre, for å gi tittelforbindelsen (18 mg, 41%) som en blanding av diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,94-2,25 (m, 6H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,72-3,95 (m, 4H), 4,19 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 5,09 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 5,35 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 6,26 (dd, *J*=9,1, 4,4 Hz, 2H), 6,81 (t, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=7,2 Hz, 4H), 7,68 (dd, *J*=7,8, 5,4 Hz, 4H), 7,97 (s, 2H), 14,46 (br s, 2H); MS *m/z* 930,8 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 95: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 15 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-  
 fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate og metyl-((2S)-1-((2S)-2-  
 (4-{4-((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-  
 20 metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate**

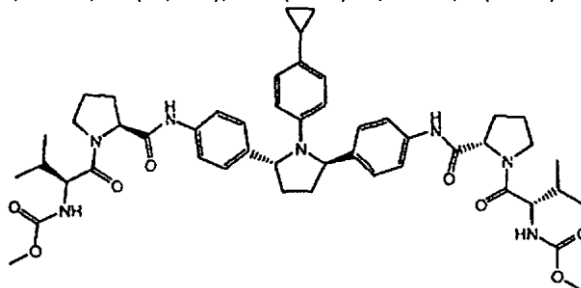
**Eksempel 95A: (S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-  
 bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol) og (S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-  
 25 diyl)bis(4,1-fenylen))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Produktet fra eksempel 68C (1,27 g, 1,568 mmol) ble løst opp i diklormetan (12 mL). Blandingen ble avkjølt til 0°C og trifluoreddiksyre (8 mL, 104 mmol) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1h. Løsemidlet ble inndampet og residuet ble rensset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 10%). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble beholdt som en blanding av trans-diastereomerer (510 mg, 53%).

**Eksempel 95B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 30 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-  
 fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate og metyl-((2S)-1-((2S)-2-  
 (d-{4-((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-  
 metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-  
 35 pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate**

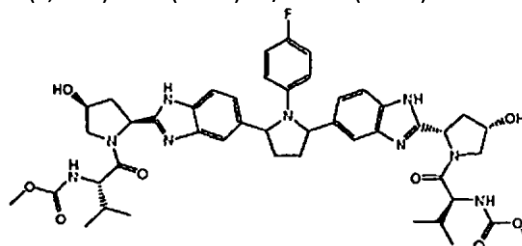
Produktet fra eksempel 95A (150 mg, 0,246 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (86 mg, 0,492 mmol), 4-metylmorfolin (0,216 mL, 1,968 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (104 mg, 0,541 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (83 mg, 0,541 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom metylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan

(1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (78 mg, 34%) som et fast stoff.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,35-0,41 (m, 2H) 0,65-0,72 (m, 2H) 0,81-0,92 (m, 12H) 1,58-1,64 (m, 1H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,86-2,03 (m, 6H) 2,07-2,17 (m, 4H) 2,24-2,30 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,82 (m, 4H) 4,04 (t,  $J=7,86$  Hz, 2H) 5,06 (dd,  $J=6,72, 2,93$  Hz, 2H) 5,14-5,26 (m, 2H) 6,19 (d,  $J=8,67$  Hz, 2H) 6,64 (d,  $J=8,24$  Hz, 2H) 7,10-7,30 (m, 6H) 7,34-7,69 (m, 6H) 11,64-12,11 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  924,8 (M+H) $^+$ .

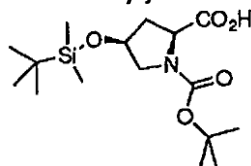


**Eksempel 96: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Eksempel 38A og 4-cyklopropylamin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 34A, 34B, 34C, 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (62 mg).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  0,36-0,46 (m, 2H) 0,63-0,77 (m, 2H) 0,87 (d,  $J=6,61$  Hz, 6H) 0,92 (d,  $J=6,72$  Hz, 6H) 1,52-2,46 (m, 15H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,66 (m, 2H) 3,75-3,85 (m, 2H) 4,02 (t,  $J=8,46$  Hz, 2H) 4,42 (dd,  $J=8,02, 4,88$  Hz, 2H) 5,14 (d,  $J=6,40$  Hz, 2H) 6,14 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H) 6,65 (d,  $J=8,67$  Hz, 2H) 7,10 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H) 7,30 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H) 7,48 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H) 9,97 (s, 2 H). MS (APCI)  $m/z$  878 (M+H) $^+$ .



**Eksempel 97: Metyl-((2S)-1-(((2S,4S)-2-(5-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(2-((2S,4S)-4-hydroksey-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydrokseypyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat og metyl-((2S)-1-(((2S,4S)-2-(5-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-(2-((2S,4S)-4-hydroksey-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydrokseypyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**



**Eksempel 97A: (2S,4S)-1-(tert-Butoksykarbonyl)-4-(tert-butylidimetylsilyloksy)pyrrolidin-2-karboksylysyre**

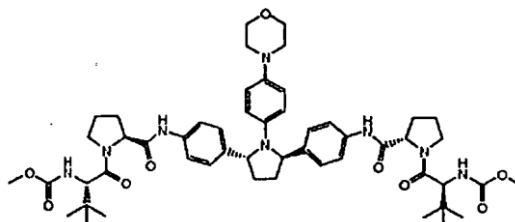
(2S,4S)-1-(tert-Butoksykarbonyl)-4-hydrokseypyrrolidin-2-karboksylysyre (5,31 g, 22,96 mmol) og imidazol (7,82 g, 115 mmol) ble slått sammen i diklormetan (106 mL) og dimetylformamid (22 mL) ved omgivelsestemperatur og behandlet ved porsjonsvis tilsetning av tert-butylklordimetylsilan (7,61 g, 50,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer og deretter fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat og inndampet for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 97B**

Produktet fra eksempel 29D (0,906 g, 2,62 mmol) ble prosessert som i eksemplene 29E, 29F, 29G og 29H, i det man brukte Eksempel 97A i stedet for S-Boc-prolin i trinn 29E for å gi tittelforbindelsen (0,012 g, 13%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,69-0,85 (m, 12H) 1,27-1,39 (m, 1H) 1,53 (dt,



J=21,31, 6,64 Hz, 1H) 1,71 (s, 4H) 1,80-1,90 (m, 2H) 2,02 (d, J=7,70 Hz, 2H) 2,54-2,62 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,68 (t, J=10,63 Hz, 2H) 3,93-4,00 (m, 2H) 4,39 (s, 2H) 5,13 (s, 2H) 5,38 (s, 2H) 6,19-6,38 (m, 4H) 6,74 (d, J=2,60 Hz, 2H) 7,08 (s, 2H) 7,21-7,36 (m, 4H) 7,40-7,51 (m, 2H) 12,21-12,38 (m, 2H); MS TFA+ m/z 882,5 (M+H)+.



5

**Eksempel 98: Dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 98A: 4-(4-(((2R,5R)-2,5-bis(4-Nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)morfolin**

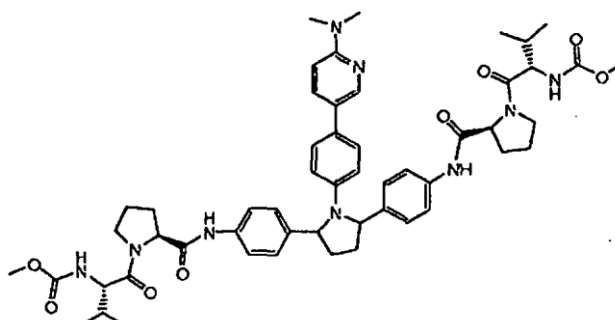
10 Produktet fra eksempel 38A og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1D ved bruk av NMP som løsemiddel for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 475 (M+H)+.

**Eksempel 98B: 4,4'-(((2R,5R)-1-(4-Morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

15 Produktet fra eksempel 98A i tetrahydrofuran (20 mL) ble tilsatt til Ra-Ni (vannvåt, A-7000, 0,8 g, 12,63 mmol) i en 50 mL trykkelbe, og det hele ble omrørt i 2 timer ved omgivelsestemperatur under 30 psi hydrogen. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet for å gi tittelforbindelsen (0,31 g, 44%). MS (DCI) m/z 415 (M+H)+.

**Eksempel 98C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-((4,4'-(((2R,5R)-1-(4-morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

20 Produktet fra eksempel 98B ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 55F, 55G og 26J (med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre) for å gi tittelforbindelsen (0,13 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,93 (d, J = 20,5, 17H), 1,92-1,79 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,1, 3H), 2,84-2,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,68-3,58 (m, 6H), 3,83-3,70 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,9, 2H), 4,43 (dd, J = 7,9, 5,3, 2H), 5,12 (d, J = 6,3, 2H), 6,17 (d, J = 9,1, 2H), 6,60 (d, J = 9,1, 2H), 7,07 (d, J = 8,8, 2H), 7,11 (d, J = 8,5, 4H), 7,48 (d, J = 8,5, 4H), 9,98 (s, 2H).  
25 Urenhet <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,63 (d, J = 5,6, 2H), 3,17 (d, J = 5,3, 3H), 4,09 (q, J = 5,3, 1H). MS (ESI) m/z 952 (M+H)+.



30

**Eksempel 99: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 99A: 5-(4-(2,5-bis(4-Nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin**

35 Produktet fra eksempel 86A (25,7mg, 0,055 mmol) ble slått sammen i et mikrobølgerør med 6-(dimetylamino)pyridin-3-ylborsyre (17,49mg, 0,105 mmol), tribasisk kaliumfosfat (24,70mg 0,116 mol) og 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (2,504mg, 3,84 mmol). Røret ble forseglet og en løsemiddelblanding av THF (2mL) og vann (0,6mL) ble tilsatt med en sprøyte. Reaksjonsblandingen

ble spylt med nitrogen ved romtemperatur i tre min under hvilket tidsrom oppløsningen ble sortfarget. Kromatografisk analyse viste at omsetningen var fullført. Innholdet i mikrobølgerøret ble fordelt mellom saltvann (3mL) og etylacetat (3mL). Vannet ble fjernet, og den organiske fase ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Råproduktet ble rensed ved kromatografi på kiselgel fra 2 opptil 20% etylacetat i

5 heksan for å gi tittelforbindelsen (26,8mg, 96% utbytte) som et orange fast stoff som en blanding av stereoisomerer. MS ESI(+) m/z ved 510,4 (M+H)+.

**Eksempel 99B: 4,4'-(4-(4-(6-(Dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)diamin**

Produktet fra eksempel 99A (26,8mg, 0,053 mmol) ble løst opp i THF (526 mL) i en rundbunnet kolbe til hvilken man deretter tilsatte etanol (526 mL), hvilket førte til en gul felning. Til denne

10 suspensjon tilsatte man platin(IV)-oksid(3,16mg, 0,014 mmol). Kolben ble korket med en septum og innholdet vakuumavgasset tre ganger. Hydrogen ble innført via en ballong og blandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i to og en halv time. Reaksjonsblandingen ble vakuumfiltrert gjennom en sand- og celittplugg, som ble skylt med THF og metanol inntil filtratet ble u.v.(-). Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen i kvantitativt utbytte som et hvitt fast stoff som en blanding av

15 stereoisomerer. MS ESI(+), m/z ved 450,7 (M+H)+.

**Eksempel 99C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 99B (23,83mg, 0,053 mmol) ble omsatt med (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylysyre (27,8mg, 0,129 mmol) slik som det beskrives i eksempel 1F, med mindre

20 modifikasjon. Råproduktet ble isolert ved fordeling av reaksjonsblandingen mellom etylacetat (10mL) og water (3mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x3mL), tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Kromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 2-100% etylacetat i heksan gav tittelforbindelsen (32,6mg, 73% utbytte) som et kremfarget fast stoff som var en blanding av stereoisomerer.

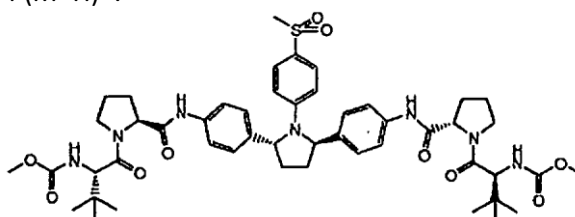
**Eksempel 99D: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(Dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl))dipyrrolidin-2-karboksamid**

Produktet fra eksempel 99C (32,6mg, 0,039 mmol) ble omsatt med trifluoreddiksyre (0,071mL, 0,927 mmol) slik som det beskrives i eksempel 1G for å gi tittelforbindelsen (22,5mg, 90% utbytte) som et kremfarget fast stoff som var en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 99E: Dimetyl-(((2S,5S)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

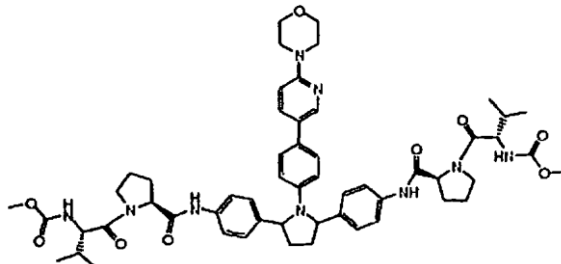
Produktet fra eksempel 99D (22,5mg, 0,035 mmol) ble omsatt med (S)-2-(metoksykarbonyl-amino)-3-metylsørnsyre (19,41mg, 0,111 mmol) slik som det beskrives i eksempel 86C. Kromatografi på kiselgel (10% etylacetat/90% heksan til 100% etylacetat/4% metanol) gav tittelforbindelsen (14,5mg, 43,3% utbytte), et orange gult fast stoff som mørknet noe når det fikk stå, som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77-0,99 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,76-2,24 (m, 11H) 2,98 (s, 6H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,65 (m, 2H) 3,76-3,90 (m, J=9,54 Hz, 2H) 3,95-4,11 (m, 2H) 4,36-4,47

40 (m, 2H) 5,19-5,27 (m, 2H) 6,30 (s, 2H) 6,58 (d, J=9,00 Hz, 1H) 7,17 (t, J=8,08 Hz, 4H) 7,30 (d, J=8,02 Hz, 3H) 7,52 (d, J=7,37 Hz, 4H) 7,57-7,63 (m, 1H) 7,63-7,68 (m, 1H) 7,91 (s, 1H) 8,18-8,22 (m, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 959,4 (M+H)+.



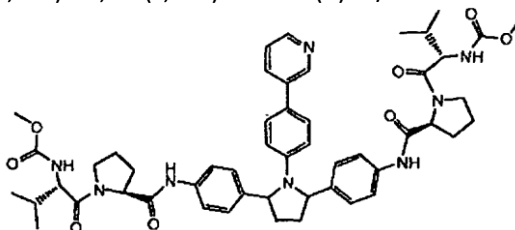
**Eksempel 100: Dimetyl-(((2*R*,5*R*)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2*S*)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Eksempel 38A og 4-(metylsulfonyl)anilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 98A, 98B, 55F, 55G og 26J (med (*S*)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylsmørsyre; reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (55 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,96 (d, *J* = 5,1, 18H), 1,24 (s, 1H), 1,69 (d, *J* = 5,7, 2H), 2,04-1,74 (m, 7H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,54 (s, 6H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 8,9, 2H), 4,43 (dd, *J* = 7,8, 5,4, 2H), 5,32 (d, *J* = 6,1, 2H), 6,39 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6, 4H), 7,43 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6, 4H), 10,03 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 966 (M+Na)<sup>+</sup>, 943 (M-N)<sup>+</sup>.



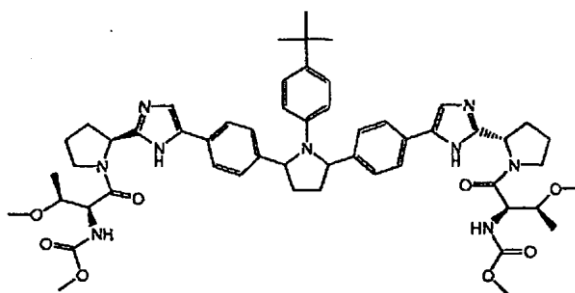
**Eksempel 101: Dimetyl-(((2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 99A, 99B, 1F, 1G og 86C for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,75-2,20 (m, 11H) 3,36-3,41 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,65-3,72 (m, 4H) 3,79 (s, 2H) 4,02 (s, 2H) 4,36-4,48 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 6,32 (d, *J*=7,70 Hz, 2H) 6,78 (d, *J*=9,00 Hz, 1H) 7,12-7,18 (m, 4H) 7,21 (d, *J*=8,78 Hz, 2H) 7,31 (d, *J*=8,35 Hz, 2H) 7,52 (d, *J*=7,48 Hz, 4H) 7,63-7,69 (m, 1H) 8,22-8,27 (m, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) *m/z* ved 1000,6 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 102: Dimetyl-(((2*S*,5*S*)-1-[4-(pyridin-3-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat og dimetyl-(((2*R*,5*R*)-1-[4-(pyridin-3-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Eksempel 86A og pyridin-3-ylborsyre ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 99A, 99B, 1F, 1G og 86C for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer (35,8mg). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,71-1,05 (m, 11H) 1,68 (s, 2H) 1,87 (s, 8H) 2,06-2,21 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,80 (s, 2H) 4,02 (d, *J*=1,73 Hz, 2H) 4,43 (dd, *J*=7,97, 4,93 Hz, 2H) 5,26 (d, *J*=6,29 Hz, 2H) 6,37 (d, *J*=7,92 Hz, 2H) 7,17 (dd, *J*=8,57, 1,95 Hz, 4H) 7,28-7,36 (m, 5H) 7,52 (d, *J*=7,81 Hz, 4H) 7,82-7,87 (m, 1H) 8,36 (dd, *J*=4,72, 1,36 Hz, 1H) 8,69 (s, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) *m/z* ved 915,6 (M+H)<sup>+</sup>

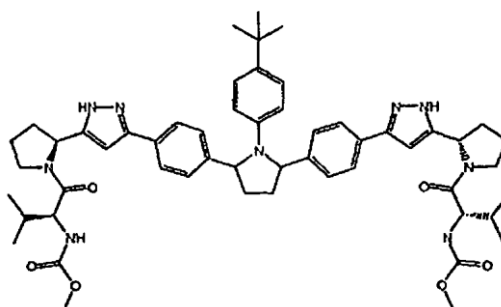


**Eksempel 103: Metyl-[(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-[(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*O*-metyl-*D*-treonyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-5-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-[(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*O*-metyl-*D*-treonyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-5-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Produktet fra eksempel 201A (0,122 g, 0,639 mmol) og HOBt (0,098 g, 0,639 mmol) ble slått sammen og løst opp i 2 ml DMF og deretter avkjølt i et isbad mellom 0-5°C. Til denne oppløsning tilsatte man EDAC (0,123g, 0,639 mmol) fulgt av 4-metylmorfolin (0,211 ml, 1,917 mmol) og blandingen ble omrørt 5 min, og deretter tilsatte man dråpevis blandingen av produktene fra eksempel 42F (0,2 g, 0,320 mmol) i DMF (2 ml) med en DMF-skylling (1 ml). pH av oppløsningen ble justert med ytterligere 4-metylmorfolin (0,1 ml, 0,96 mmol) og blandingen ble omrørt i til sammen 90 min i isbadet.

Reaksjonsblandingen ble analysert ved LC-MS ved 90 min og det vist seg at reaksjonen var fullført.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 100 ml EtOAc og vasket med 25 ml vann. Sjiktene ble separert og det vandige sjikt ble ekstrahert med ytterligere 100 ml EtOAc. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med 10% NaHO<sub>3</sub> og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en lillafarget olje. Oljen ble løst opp i 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient fra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 25 min. Tittelforbindelsen ble isolert som et lysegult fast stoff, 60 mg, 19%, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (m, 2H) 1,00-1,18 (m, 15H) 1,27 (m, 2H) 1,70 (m, sH) 1,99 (m, 2H) 2,15 (m, 4H) 3,18 (d, J=10,08 Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,81 (m, 4H) 4,27 (m, 2H) 5,06 (m, 2H) 5,21 (d, 2H) 6,21 (d, 2H) 6,94 (d, 2H) 7,17 (d, 2H) 7,29 (d, 2H) 7,38 (d, J=1,73 Hz, 2H) 7,51 (d, 2H) 7,62 (d, J=8,02 Hz, 2H) 11,68 (s, 2H), 12,01 (m, 2H); ESI<sup>+</sup>: 972,6



**Eksempel 105: Metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3-[4-[(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-[5-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3-[4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-[5-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 105A: 1-(4-*tert*-Butylfenyl)-2,5-bis(4-((trimetylsilyl)ethnyl)fenyl)pyrrolidin**

Til et ovenstørket mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) spylt med nitrogen, tilsatte man produktet fra eksempel 42C (340 mg, 0,662 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)diklorid (18,60 mg, 0,026 mmol), THF (2 mL) og trietylamin (2 mL). Man rørte om ved romtemperatur i 5 min og tilsatte deretter kobber(I)-

jodid (2,52 mg, 0,013 mmol) og rørte om den gule blandingen i 2 min, hvoretter man boblet gjennom nitrogen i 15 min. Man tilsatt trimetylsilylacetylen (0,374 mL, 2,65 mmol), forseglet røret med en aluminium-krympekork og varmet opp i et oljebad ved 70°C i 20 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, man tilsatte ferskt bis(trifenyfosfin)palladium(II) diklorid (18,60 mg, 0,026 mmol) og kobber(I)jodid (2,52 mg, 0,013 mmol), tilsatte ytterligere trimetylsilylacetylen (0,374 mL, 2,65 mmol) og fortsatte oppvarmingen ved 80°C i 24 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med Et<sub>2</sub>O (50 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), og den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lysebrunt skum (470 mg). Dette ble rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 10 cm, 2% Et<sub>2</sub>O/heksan) for å gi tittelproduktet som et gult skum (324 mg, 89%) som var en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 548 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 105B: 1-(4-*tert*-Butylfenyl)-2,5-bis(4-etynylfenyl)pyrrolidin**

Man løste opp produktet fra eksempel 105A (322 mg, 0,588 mmol) i vannfritt THF (5 mL) under nitrogen, tilsatte 1M TBAF i THF (1,322 mL, 1,322 mmol) og rørte om ved 25°C i 30 min. Reaksjonsblandingen mørknet umiddelbart etter tilsetningen og holdt seg brunfarget gjennom hele omsetningen. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, løste opp residuet i Et<sub>2</sub>O (50 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lysebrunt skum (289 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 14 cm, 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan) til tittelforbindelsen som et lysegult skum (176 mg, 74%) som var en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 105C: (S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1-(4,1-fenylen))bis(1-(N-Boc-(S)-pyrrolidin-2-yl)prop-2-yn-1-on**

I en flammestørket 10-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra eksempel 105B (94,3 mg, 0,234 mmol) i vannfritt THF (2 mL) under nitrogen og kjølte til -78°C, tilsatte 1,6 M n-BuLi i heksan (0,365 mL, 0,584 mmol) langsomt på dråpevis måte via en gasstett sprøyte og rørte om den grønn-gule oppløsning i 1 h ved -78°C. I en separat flammestørket 10-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, fremstilte man en oppløsning av N-(*tert*-butoksykarbonyl)-L-prolin N'-metoksy-N'-metylamid (166 mg, 0,631 mmol) i vannfritt THF (1 mL) og kjølte til -78°C. Man tilsatte dianionblandingen dråpevis via en gasstett sprøyte utstyrt med en 16G-nål til Weinreb-amidoppløsningen og rørte om ved -78°C i 30 min, erstattet det tørre is-aceton-badet med et isvannbad, og rørte om ved 0°C i 1 h. Man fjernet kjølebade og rørte om ved romtemperatur i 1 h, og den slørete gule blandingen ble til en mørkegul oppløsning. Man stanset reaksjonen med mettet vandig NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), ekstraherte med Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), vasket de sammenslåtte eteriske ekstrakter med H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til en gul olje (214 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, gradient av 5% til 7% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (77 mg, 41 %) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 798 (M+H)<sup>+</sup>, 1595 (2M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 105D: (2S,2'S)-*tert*-Butyl-2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-hyrazole-5,3-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

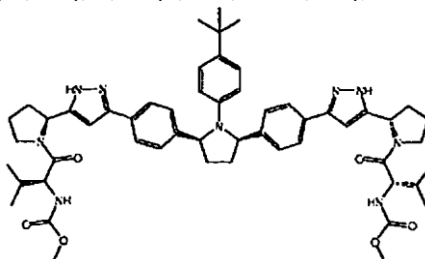
Man løste opp produktet fra eksempel 105C (75 mg, 0,094 mmol) i vannfritt absolutt EtOH (1 mL) under nitrogen, tilsatte hydrazinhydrat (0,023 mL, 0,235 mmol) og rørte om den gule oppløsning ved romtemperatur i 1 h. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, azeotropiserte den gule olje med toluen (2 x 5 mL), gjenoppløste i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, dampet inn og tørket det lysegule faste stoff under vakuum. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (59 mg, 76%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 826 (M+H)<sup>+</sup>, 848 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Eksempel 105E: (S)-3,3'(4,4'(1-(4-*tert*-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(5-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrazol**

Man løste opp produktet fra eksempel 105D (57,5 mg, 0,070 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) under nitrogen, tilsatte TFA (1 mL, 12,98 mmol) og rørte om ved 25°C i 30 min. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, tok opp residuet i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, dampet inn til et gult residuum og tørket under vakuum (83 mg). TFA-saltet ble løst opp i vannfritt MeOH (7 mL) under nitrogen, behandlet med forhåndsvasket (H<sub>2</sub>O og MeOH) og tørket Amberlite IRA-400(OH)-harpiks (750 mg, ~15 ekv OH<sup>-</sup> basert på ~1,4 mekv/g tørr harpiks) og rørte om ved 25°C i 2 h. Man vakuumfiltrerte i en Büchner-trakt og vasket harpiksen grundig med MeOH. Filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (41 mg, 94%) som var en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>, 1251 (2M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 105F: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(3-(4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat og metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(3-(4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

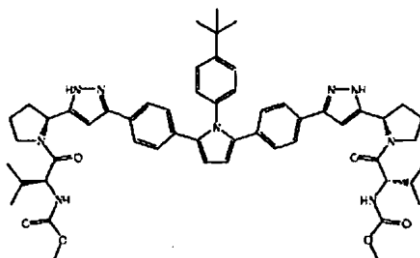
I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp produktet fra eksempel 105E (39,7 mg, 0,063 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) og kjølte til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (23,89 mg, 0,136 mmol), HOBt-hydrat (21,37 mg, 0,140 mmol), EDAC (27,3 mg, 0,140 mmol) og N-metylmorfolin (0,021 mL, 0,190 mmol). Man fjernet kjølebadet og rørte om den mørkegule oppløsning ved 25°C i 1h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) og saltvann (25 mL) og tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lyst ferskenfarget fast stoff (63 mg). Man løste opp råmaterialet i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og renset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 10 cm, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi en 1:1,25 trans:cis-produktblanding (34 mg, 94% purity). Man løste opp residuet i 1:1 vol/vol DMSO/MeOH (2 mL) og renset ved RP-C<sub>18</sub>-HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 minutters gradient av 90:10 0,1 % TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 100% AcCN ved 20 mL/min. Fraksjoner som inneholdt en blanding av trans-diastereomerene ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og inndampet (5 ganger) og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (12 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H), 1,10 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 3H), 1,71 (d, J=5,42 Hz, 2H), 1,82-2,17 (m, 9H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,85 (m, 4H), 4,05 (t, J=8,08 Hz, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 5,26 (d, J=5,96 Hz, 2H), 6,22 (d, J=8,78 Hz, 2H), 6,39 (d, J=1,30 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,67 Hz, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,62 (d, J=7,92 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 940 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 106: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(3-(4-[(2R,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-pyrazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Fra den preparative HPLC-separasjon fra eksempel 105F erholdt man tittelforbindelsen (cis) som et gult fast stoff (16 mg, 21%). <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77-0,93 (m, 12H), 1,14

(s, 9H), 1,17-1,31 (m, 2H), 1,80-2,18 (m, 11H), 3,35 (d,  $J=8,02$  Hz, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,72-3,85 (m, 4H), 4,06 (t,  $J=8,29$  Hz, 2H), 4,71-4,79 (m, 2H), 5,13-5,20 (m, 2H), 6,35 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 7,03 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J=8,24$  Hz, 4H), 7,71 (d,  $J=7,59$  Hz, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  940 (M+H)<sup>+</sup>.



5

**Eksempel 107: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(3-(4-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-H-pyrazol-3-yl]fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

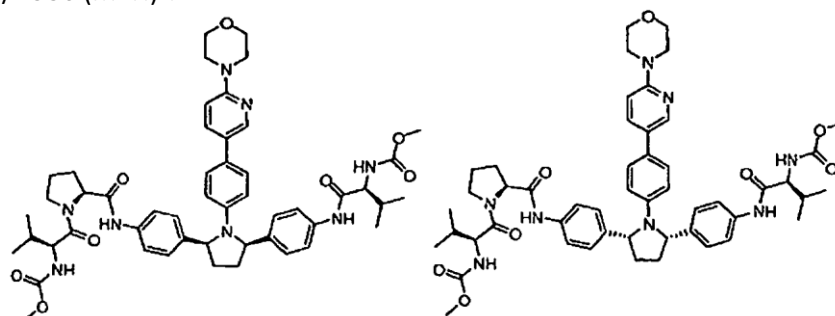
I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp produktet fra eksempel 105E (5,1 mg, 8,15  $\mu$ mol) i vannfritt DMF (400 mL) og kjølte til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (3,07 mg, 0,018 mmol), HOBt-hydrat (2,75 mg, 0,018 mmol), EDAC (3,51 mg, 0,018 mmol) og N-metylmorfolin (2,69 mL, 0,024 mmol). Man fjernet kjølebadet og omrørte den mørkegule oppløsning ved 25°C i 18 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet i EtOAc (50 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) og saltvann (10 mL), og den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult fast stoff (9,6 mg). Man løste opp i 1:1 vol/vol MeOH/ DMSO (1,5 mL) og renses ved RP-C<sub>18</sub> HPLC (Waters Prep LC, 40mm Modul med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 90:10 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 100% AcCN ved 20 mL/min. Rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning og, azeotropisert med toluen (25 mL), og residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og inndampet (3 ganger) og deretter tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (2,5 mg, 25%). <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,76-0,92 (m, 12H), 1,27 (s, 9H), 1,80-2,15 (m, 10H), 3,53 (s, 6H), 3,69-3,84 (m, 4H), 4,05 (t,  $J=8,24$  Hz, 2H), 5,08-5,16 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 7,06 (dd,  $J=8,29, 2,87$  Hz, 6H), 7,26 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J=8,46$  Hz, 2H), 7,44-7,55 (m, 4H), 12,92 (s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  936 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

20

25



25

**Eksempel 108: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-amino}fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino}fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-L-prolinamid**

30

**Eksempel 108A: 4-(5-(4-(2,5-bis(4-Nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)morfolin**

35

I et mikrobølgerør (størrelse L, 20 mL) spylt med nitrogen og forseglet med en gummiseptum, løste man opp produktet fra eksempel 86A (160 mg, 0,342 mmol) og 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]morfolin (153 mg, 0,512 mmol) i THF (6 mL), tilsatte en oppløsning av kaliumfosfat (176 mg, 0,803 mmol) i vann (2 mL) og spylte reaksjonsoppløsningen med nitrogen i 5 min. Man tilsatte 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (12,02 mg, 0,018 mmol) og rørte om ved 25°C i 15 min. Under denne prosess mørknet reaksjonsblandingen raskt til en brun farge.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 mL) og vasket med saltvann (10 mL), man tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man løste opp residuet i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og renset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (176 mg, 93%) som en blanding av

5 stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,82-1,94 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 3,37-3,47 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 4H), 5,03 (t, *J*=5,37 Hz, 2H), 6,40 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 6,82 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J*=8,84, 2,55 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,78 Hz, 4H), 8,28 (d, *J*=8,78 Hz, 4H), 8,29-8,31 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 552 (M+H)<sup>+</sup>.

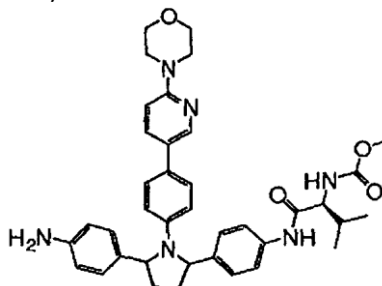
**Eksempel 108B: 4,4'-(1-(4-(6-Morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

10 Man fylte en 100-mL rundbunnet kolbe med produktet fra eksempel 108A (174,7 mg, 0,317 mmol), løste delvis opp i THF (12,50 mL) og absolutt EtOH (2,50 mL), tømte for luft på husvakuum og fylte kolben med nitrogen, hvoretter man tilsatte platin(IV)-oksid(14,38 mg, 0,063 mmol), tømte kolben for luft på husvakuum og fylte med hydrogen fra en ballong, gjentok lufttømme-/fyller-syklusen 3 ganger og rørte den heterogene reaksjonsblandingen kraftig under hydrogen (1 atm). Etter 2 h, tilsatte man

15 ytterligere platin(IV)-oksid(14,38 mg, 0,063 mmol) og fortsatte den kraftige omrøringen under hydrogen ved 25°C. Etter 5 h, tilsatte man ytterligere platin (IV)-oksid(14,38 mg, 0,063 mmol).

Reaksjonsblandingen ble deretter vakuumfiltrert gjennom et leie av Celitt 545 i en Büchner-trakt, filterputen ble vasket med CHCl<sub>3</sub> (100 mL) og varmt CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 mL), og filtratet inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (101 mg, 65%) som en blanding av

20 stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,71-1,87 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 4H), 4,57 (t, *J*=4,99 Hz, 2H), 4,95 (s, 4H), 6,42-6,53 (m, 3H), 6,57 (d, *J*=8,35 Hz, 4H), 6,76-6,89 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=8,35 Hz, 4H), 7,26 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J*=8,84, 2,44 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=2,39 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)<sup>+</sup>.



25 **Eksempel 108C: Metyl(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylamino)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp produktet fra eksempel 108B (70 mg, 0,142 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (26,2 mg, 0,150 mmol) i vannfritt DMSO (1,5 mL), tilsatte HATU (58,6 mg, 0,150 mmol) og diisopropyletylamin (0,050 mL, 0,285

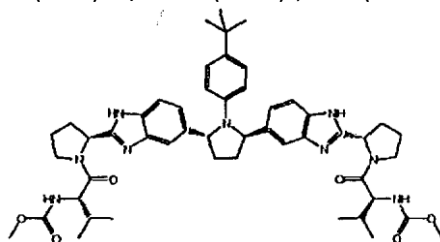
30 mmol) og rørte om den mørkegule oppløsningen ved 25°C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH (1,5 mL) og renset ved RP-C<sub>18</sub>-HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 95:5 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN, deretter i 10 min til 100% AcCN ved 20 mL/min. De rene fraksjoner ble

35 inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°) til et lite volum, fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (50 mL) og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), sjiktene ble atskilt, og det organiske ekstrakt ble tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (48 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR viste at materialet var ~3:1 trans:cis-blanding; MS (ESI+) *m/z* 649 (M+H)<sup>+</sup>, 1297 (2M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 108D: *N*-(Metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*S*,5*R*)-5-(4-[[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]-amino]fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-*L*-prolinamid ACD v12 og *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*R*,5*S*)-5-(4-[[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]amino]fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]-*L*-prolinamid ACD v12**

5 I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp en 3:1 trans/cis-blanding av eksempel 108C (44 mg, 0,068 mmol) og produktet fra eksempel 37B (20,31 mg, 0,075 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL), tilsatte HATU (29,2 mg, 0,075 mmol) og diisopropyletylamin (0,024 mL, 0,136 mmol) og rørte om den gule oppløsning ved 25°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH (1 mL) og renset ved RP-C<sub>18</sub> HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm  
10 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 95:5 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN og deretter i 10 min til 100% AcCN ved 20 mL/min. Forbindelsen som eluerte først (18,8 mg, 31%) viste seg i henhold til <sup>1</sup>H NMR å være trans-diaistereomeren. Toppen som eluerte senere, ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til et lite volum og fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (50 mL) og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), sjiktene ble atskilt, og den organiske fase ble  
15 tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi en 2:3 trans:cis-blanding som et elfenbenshvitt fast stoff (10 mg). Blandingen ble løst opp i 1:1 vol/vol MeOH/DMSO (1,5 mL) og renset ved RP-C<sub>18</sub>-HPLC (Fenomenex Luna C<sub>8</sub>(2) 5 mm 100Å AXIA-kolonnes (30mm x 75mm)) under eluering med en gradient fra 90:10 10 mM NH<sub>4</sub>OAc:MeOH til 100% MeOH for å gi cis-tittelforbindingene som et lysebeige fast stoff (2 mg, 3%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,98 (m, 12H), 1,77-2,06 (m, 7H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 6H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,95 (t, *J*=8,13 Hz, 1H), 4,02 (t, *J*=8,57 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J*=8,19, 4,72 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,43 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 6,80 (d, *J*=8,89 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,44 (dd, *J*=8,57, 2,71 Hz, 4H), 7,54-7,64 (m, 4H), 7,67 (dd, *J*=8,89, 2,49 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=2,49 Hz, 1H), 10,04 (s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 903 (M+H)<sup>+</sup>, 920 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 961 (M+AcCN+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.



25 **Eksempel 109: Metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2*S*)-1-(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

**Eksempel 109A: 2-Brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon**

30 **Metode A:**

Til en kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav og under en atmosfære av N<sub>2</sub> tilsatte man 4'-klor-3'-nitroacetofenon (10,0 g, 50,1 mmol) og THF (100 mL). Til denne omrørte blandingen tilsatte man porsjonsvis fenyltrimetylammoniumtribromid (19,78 g, 52,6 mmol) i løpet av et 15 minutters tidsrom. Den dannede blanding ble deretter omrørt mens man overvåket hver time ved LCMS. Etter 3 h ble  
35 blandingen deretter filtrert, og de dannede faste stoffer ble vasket med EtOAc. Den organiske oppløsning ble deretter inndampet, H<sub>2</sub>O og 10% vandig NaHCO<sub>3</sub> ble tilsatt, og man vasket med EtOAc (2 x 300 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble deretter vasket med saltvann, tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Restmaterialet ble deretter underkastet rensing via krystallisasjon (man løste opp materialet i 100 mL EtOAc og tilsatte langsomt heksan inntil den ble sløret, og lot stå i noen få timer) for å gi 9,81 g  
40 (70%) 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon som et elfenbenshvitt fast produkt. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 5,00 (s, 2H) 7,98 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 8,24 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1H) 8,61 (d, *J*=1,98 Hz, 1H).

**Metode B:**

Til en 500 mL rundbunnet kolbe tilsatte man 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (11,98 g, 60 mmol) i benzen (75 ml) for å gi en hvit suspensjon. Brom (9,59 g, 60,0 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 min for å gi en dyprød oppløsning. Man rørte om i 1 time for å gi en gul oppløsning, som ble inndampet under vakuum til et gult fast stoff. Man rekrystalliserte fra 9:1 heksan/etylacetat for å gi 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon som gule nåler.

**Eksempel 109B: 1,4-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

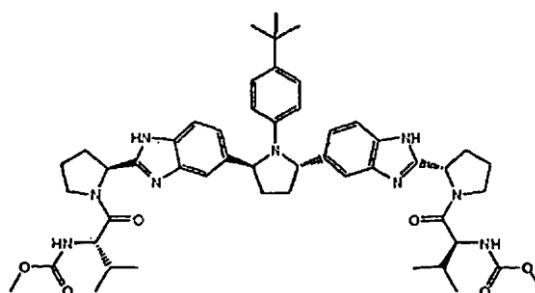
Sink(II)klorid (14,68 g, 108 mmol) ble tilsatt til toluen (81 mL), deretter ble dietylamin (8,35 mL, 81 mmol) og tert-butanol (7,73 mL, 81 mmol) tilsatt, og den dannede heterogene oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 2 h. Etterpå tilsatte man eksempel 109A (15,0 g, 53,9 mmol) og 4'-klor-3'-nitroacetofenon (16,13 g, 81 mmol) til oppløsningen i én porsjon, og den dannede blanding omrørt ved romtemperatur i 42 h. Reaksjonen ble deretter stanset med 5% vandig svovelsyre (500 mL) og man rørte kraftig om for å indusere dannelse av fast stoff. Det dannede faste stoff ble vakuumfiltrert og deretter vasket suksessivt med toluen, vann og metanol. Deretter tilsatte man det faste stoff til en oppløsning av varmt etylacetat, den dannede heterogene oppløsning ble omrørt i 30 min, og deretter ble det faste stoff samlet og tørket over natten i en vakuumovn for å gi 16,6 g (78%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

**Eksempel 109C: (1S,4S)-1,4-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

(R)-(+)-alfa,alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol (1,08g, 4,28mmol) ble løst opp i 70 ml THF ved omgivelsestemperatur i en tørr kolbe under nitrogen, og timetylborat (650 uL, 5,54 mmol) ble tilsatt dråpevis. Den dannede oppløsning ble omrørt i 1 h. Oppløsningen ble avkjølt i et kaldt bad til ~10°C og N,N-dietylanilinboran (9,18 mL, 51,6 mmol) ble dråpevis tilsatt med noe bobling. Etter 15 min, ble denne oppløsning overført til en tilføringstrakt og tilsatt dråpevis til 1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion (eksempel 109B) (10,0g, 25,2 mmol) suspendert i 200 ml THF og avkjølt til -10°C. Man observerte bobling. Etter tilsetningen, ble blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 4 timer. Blanding ble avkjølt i et isbad og 30 mL MeOH ble tilsatt dråpevis inntil boblingen stanset, og deretter lot man blandingen stå under omrøring ved omgivelsestemperatur i 30 min. Blanding ble filtrert for å fjerne et spor av uoppløselig, ureagert SM. Filtratet ble inndampet, helt i 1 M HCl og ekstrahert i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet for å gi tittelforbindelsen (9,9g, 99%) som et gult voksaktig fast stoff. Chiral HPLC e.e. >99,9% (RR-diolen var ikke påvisbar). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

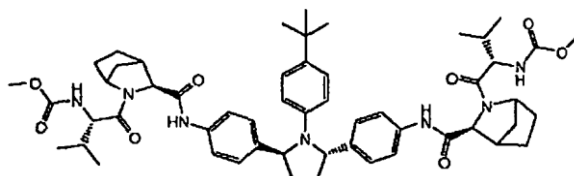
**Eksempel 109D**

Produktet fra eksempel 109C ble prosessert som i eksempel 113A, 113B, 113C og 113D, i det man brukte 4-t-butylanilin i stedet for 4-cykloheksylanilin i trinn 113A-prosedyren, for å gi 0,212 g (22%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,69 (d, J=4,01 Hz, 2H) 1,86-2,05 (m, 6H) 2,13-2,24 (m, 4H) 2,54 (d, J=2,60 Hz, 2H) 3,51-3,56 (m, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t, J=8,13 Hz, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,35 (d, J=3,47 Hz, 2H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,86-6,96 (m, 2H) 7,07 (t, J=7,81 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,98-12,08 (m, 2H); MS TFA+ m/z 889.

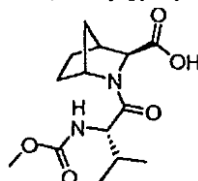


**Eksempel 110: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 28K ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/metanol/tetrahydrofuran (3:1:1) for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,91 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,64-1,73 (m, 2H) 1,89-2,00 (m, 6H) 2,12-2,23 (m, 4H) 3,14-3,24 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,85 (m, 4H) 4,05 (td, J=8,38, 2,33 Hz, 2H) 5,07-5,16 (m, 2H) 5,30-5,39 (m, 2H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,90 (ddd, J=8,95, 4,72, 4,55 Hz, 2H) 7,06 (t, J=9,22 Hz, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,23-7,31 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 12,02 (d, J=23,42 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 888 (M+H)+.



**Eksempel 111: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(3S)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3,2-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

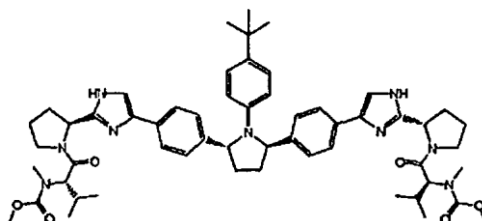


**Eksempel 111A: (3S)-2-((S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabicyclo[2,2,1]-heptan-3-karboksylsyre**

(3S)-Etyl-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-karboksyilat (1,25 g, 7,39 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsørsyre (1,42 g, 8,13 mmol), diisopropyletylamin (6,45 mL, 36,9 mmol) og HATU (2,95 g, 7,76 mmol) ble slått sammen i dimetylformamid (40 mL) ved omgivelsestemperatur og omrørt i 2 timer. Oppløsningen ble fortynnet med vann og produktet filtrert og tørket. Den tørkede ester (1,0g, 3,06 mmol) ble tatt opp i vann (15 mL) og etanol (15 mL) og behandlet med natriumhydroksid (0,5 g, 12,5 mmol) ved omgivelsestemperatur i 17 timer. Oppløsningen ble vasket med eter, deretter ble det vandige sjikt nøytralisert med konsentrert HCl til pH 7, og produktet ble ekstrahert i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et voksaktig fast stoff.

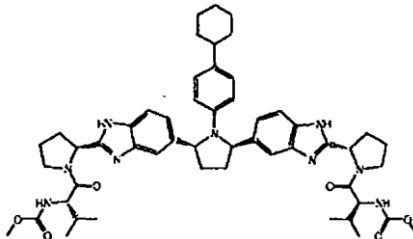
**Eksempel 111B: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(3S)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3,2-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 37E (0,05g, 0,13 mmol), produktet fra eksempel 111A (0,097 g, 0,324 mmol), diisopropyletylamin (0,113 mL, 0,648 mmol) og HATU (0,104 g, 0,272 mmol) ble slått sammen i dimetylformamid (2 mL) ved omgivelsestemperatur og omrørt i 3 timer. Oppløsningen ble helt i saltvann, ekstrahert i etylacetat, inndampet og renset med combi-flash 12g silikakolonne under eluering med 0-6% metanol i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6H) 0,98 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,32 (d, J=8,89 Hz, 2H) 1,36-1,46 (m, 2H) 1,59-1,74 (m, 6H) 1,76-1,84 (m, 2H) 1,90 (td, J=13,88, 6,94 Hz, 2H) 2,01-2,09 (m, 2H) 2,40-2,47 (m, 2H) 2,60 (d, J=1,19 Hz, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,94 (s, 2H) 4,04-4,15 (m, 2H) 4,46 (s, 2H) 5,15 (d, J=6,51 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2H) 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H).



**Eksempel 112: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)(metyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)metylkarbamat**

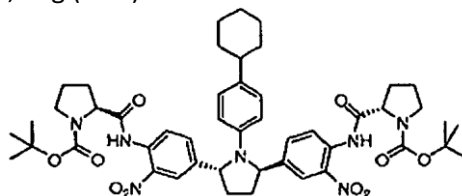
Produktet fra eksempel 126H ble prosessert som i eksempel 42B-42G, i det man brukte (S)-2-(metoksykarbonyl(metyl)amino)-3-metylsmørsyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre i trinn 42G, for å gi 0,07 g (40%) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,83 (d, J=6,51 Hz, 6H) 1,09 (s, 9H) 1,63-1,75 (m, 2H) 1,86-2,00 (m, 4H) 2,03-2,21 (m, 6H) 2,77 (s, 6H) 3,10-3,22 (m, 4H) 3,63 (s, 6H) 3,74-3,84 (m, 2H) 4,98-5,07 (m, 2H) 5,16-5,23 (m, 2H) 6,21 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,88-6,96 (m, 2H) 7,15 (d, J=8,24 Hz, 4H) 7,22 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,36 (d, J=1,52 Hz, 2H) 7,51 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H) 11,70 (s, 2H); MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)<sup>+</sup>; MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 113: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

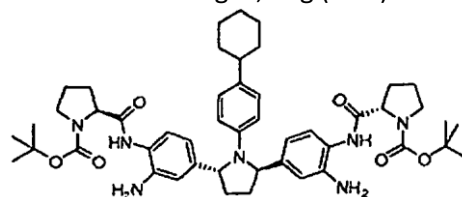
**Eksempel 113A: (2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 109C (2,0g, 4,99mmol) og trietylamin (1,51 mL, 14,96 mmol) ble løst opp i diklormetan (50 mL) og avkjølt i et isbad. Metansulfonylchlorid (0,855 mL, 10,97 mmol) i diklormetan (2 mL) ble tilsatt dråpevis og den dannede blanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet og løst opp i dimetylformamid (8 mL). 4-Cykloheksylanilin (5,24 g, 29,9 mmol) ble tilsatt, og oppløsningen ble varmet opp til 65°C i 2 timer og deretter helt i 1 M HCl og ekstrahert i diklormetan, inndampet og renset med combi-flash 80g silikakolonne under eluering med 0-20% etylacetat i heksan for å gi 1,38 g (51%) av tittelforbindelsen.



**Eksempel 113B: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(2-nitro-4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Produktet fra eksempel 113A (1,29 g, 2,39 mmol), (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat (1,53 g, 7,16 mmol), cesiumkarbonat (2,33g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten (0,33 g, 0,573 mmol) og tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,328 g, 0,358 mmol) ble slått sammen i dioksan (18 mL), og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 15 min. Deretter ble kolben korket med en tilbakeløpskondensator og oppløsningen varmet opp til 100°C i 8 timer. Etter filtering gjennom celitt og konsentrasjon, ble residuet renset med combi-flash 80g silikakolonne under eluering med 0-20% etylacetat i diklormetan for å gi 1,71 g (80%) av tittelforbindelsen.

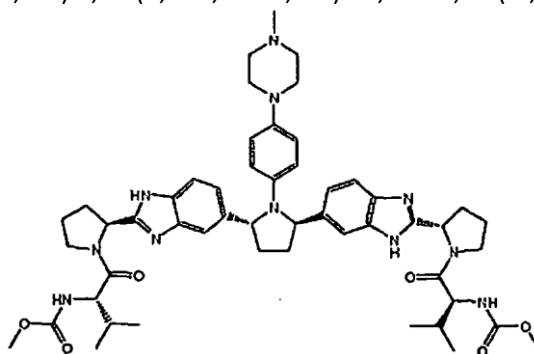


**Eksempel 113C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(2-amino-4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylyat**

Produktet fra eksempel 113B (1,71 g, 1,91 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (10 mL) og etanol (10 mL) ved omgivelsestemperatur og behandlet med Platin(IV)-oksid(0,11 g, 0,48 mmol). Kolben ble tømt for luft og åpnet mot en hydrogenballong og omrørt i 18 timer og deretter filtrert gjennom celitt og inndampet for å gi tittelforbindelsen.

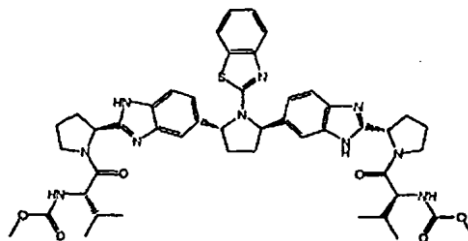
**Eksempel 113D: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

Eksempel 113C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 28I, 28J og 28K for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,03-1,29 (m, 6H) 1,55-1,74 (m, 7H) 1,84-2,06 (m, 6H) 2,11-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,02-4,13 (m, 2H) 5,08-5,18 (m, 2H) 5,32-5,38 (m, 2H) 6,24 (d, J=8,57 Hz, 2H) 6,68-6,77 (m, 2H) 7,06 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,35 Hz, 1H) 11,98-12,05 (m, 2H); MS ESI+ m/z 914,5.



**Eksempel 114: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

Produktet fra eksempel 109C (1,0g, 2,49mmol) ble prosessert som i eksemplene 113A-113D, i det man brukte 4-(4-metyl piperazin-1-yl)anilin i stedet for 4-cykloheksylanilin i prosedyren fra eksempel 113A og i det man brukte Raney-nikkel i tetrahydrofuran i stedet for platin(IV)-oksid i tetrahydrofuran og etanol i prosedyren fra eksempel 113C for å gi 0,028 g (50%) av tittelforbindelsen som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,65-1,72 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 8H) 2,13 (s, 3H) 2,15-2,23 (m, 4H) 2,32 (s, 2H) 2,77 (s, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (d, J=4,66 Hz, 4H) 4,02-4,08 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,28-5,37 (m, 2H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,54 (ddd, J=9,00, 4,66, 4,55 Hz, 2H) 7,02-7,08 (m, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,26-7,31 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,35 Hz, 1H) 12,01 (s, 2H); MS ESI+ m/z 556 (M+H)+.



**Eksempel 115: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

**Eksempel 115A: (2R,5R)-1-Allyl-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 109C (5,0 g, 12,46 mmol) og allylamin ble prosessert som i eksempel 113A for å gi 1,5 g (39%) av tittelforbindelsen som en tykk olje.

**Eksempel 115B: (2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin**

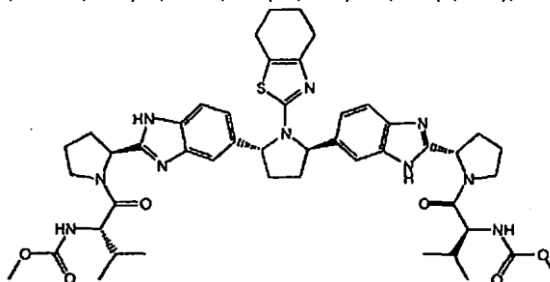
Produktet fra eksempel 115A (2,0 g, 4,74 mmol) ble løst opp i acetonitril (40 mL) og vann (4 mL) og behandlet med Tris(trifenyfosfin)rhodium(I)klorid (0,219 g, 0,237 mmol). Blandingen ble varmet opp til 100°C og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 3 timer. Blandingen ble fordelt mellom 5% natriumbikarbonatoppløsning og etylacetat, og deretter ble de organiske stoffer inndampet og produktet rensset med combiflash 80g silikakolonne under eluering med diklormetan for å gi 1,33 g (74%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 115C: 2-((2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)benzo[d]tiazol**

Produktet fra eksempel 115B (0,335 g, 0,877mmol), 2-brombenzo[d]tiazol (0,281 g, 1,32 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) 0,08 g (0,088 mmol), BINAP (0,055 g, 0,088 mmol) og natriumtert-butoksid (0,126 g, 1,32 mmol) ble slått sammen i dioksan (8 mL) og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 10 minutter. Røret ble forseglet og varmet opp til 100°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom saltvann og diklormetan og de organiske stoffer ble inndampet og rensset med combiflash 24 g silikakolonne under eluering med 1:1 heksan:diklormetan fulgt av 100% diklormetan for å gi 0,165 g (37%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 115D: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamate**

Produktet fra eksempel 115C ble prosessert som i eksemplene 113B, 113C og 113D for å gi 0,040 g (38%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,88 (m, 12H) 1,76-1,84 (m, 2H) 1,85-1,94 (m, 3H) 1,95-2,07 (m, 4H) 2,14-2,26 (m, 4H) 2,61-2,71 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,85 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,51 Hz, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 6,90 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,07-7,16 (m, 3H) 7,22-7,35 (m, 4H) 7,40 (d, J=8,13 Hz, 2H) 7,47 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,52-7,59 (m, 1H) 12,07 (s, 2H); MS ESI+ m/z 889.



**Eksempel 116: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamate**

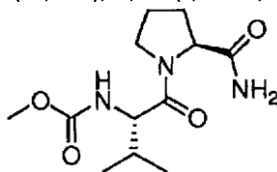
**Eksempel 116A: (S)-Pyrrolidin-2-karboksamidhydrokloridsalt**

Til (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat (29,8 g, 139 mmol) tilsatte man en oppløsning av 4N HCl i dioksan (209 mL, 836 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble deretter inndampet, trituret med dietyleter, deretter vakuumfiltrert og tørket under vakuum for å gi 21,6 g (104%) av tittelproduktet som et fargeløst fast stoff.

**Eksempel 116B: (S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre**

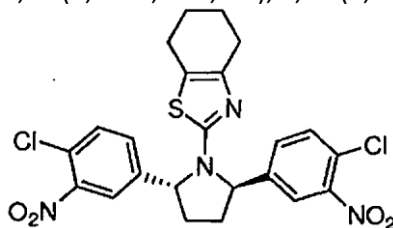
Til (S)-2-amino-3-metylsmørsyre (57 g, 487 mmol) løst opp i dioksan (277 mL) tilsatte man en 2N vandig natriumhydroksidoppløsning (803 mL, 1606 mmol) fulgt av en dråpevis tilsetning av metylklorformiat (75 mL, 973 mmol) i løpet av 1 h, som gjorde at det fant sted en oppvarming av oppløsningen. Etter tilsetningen, ble blandingen varmet opp til 60°C i 22 timer, og deretter avkjølt og ekstrahert med diklormetan (400 mL). Det dannede vandige sjikt ble avkjølt i et isbad og deretter tilsatte man 12N saltsyre dråpevis inntil pH ble 2. Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 2 h og deretter ble det dannede faste stoff vakuumfiltrert og tørket i en vakuumovn for å gi 80g (94%) av tittelforbindelsen

som et fargeløst fast stoff.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (bs, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd,  $J$  = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 6H).



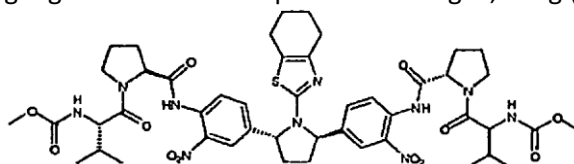
**Eksempel 116C: Metyl (S)-1-((S)-2-karbamoylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

5 Produktet fra eksempel 116A (21,6 g, 144 mmol), produktet fra eksempel 116B (29,1 g, 166 mmol), 1H-1-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (27,6 g, 180 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (34,6 g, 180 mmol) og 4-metylmorfolin (63,5 mL, 578 mmol) ble løst opp i diklormetan (960 mL) og omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Den dannede oppløsning ble deretter inndampet til et residuum, vann ble deretter tilsatt, oppløsningen ble ekstrahert med en 25% isopropanol i klorform-oppløsning (2 x 2000 mL), det organiske sjikt ble vasket med saltvann, deretter ble det organiske ekstrakt tørket over  $\text{MgSO}_4$  og deretter inndampet til en gul olje som ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med en gradient fra 0-10% metanol i diklormetan for å gi 25 g (64%) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd,  $J$  = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 3H).



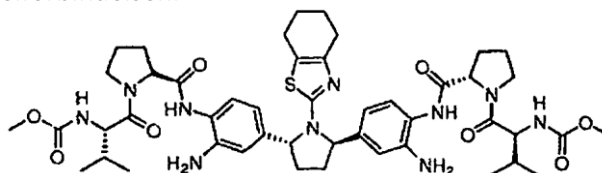
**Eksempel 116D: 2-((2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol**

20 Produktet fra eksempel 109C (0,80 g, 1,489mmol) og 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra eksempel 113A for å gi 0,375 g (50%) av tittelforbindelsen.



**Eksempel 116E: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis{(2-nitrobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat (ACD v12)**

25 Produktet fra eksempel 116D (0,375 g, 0,722 mmol) ble prosessert som i eksempel 113B, i det man brukte produktet fra eksempel 116C i stedet for (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat for å gi 0,59 g (83%) av tittelforbindelsen.



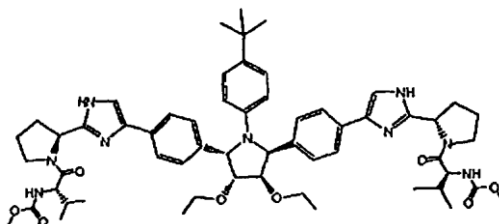
30 **Eksempel 116F: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis{(2-aminobenzen-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat (ACD v12)**

Produktet fra eksempel 116E (0,59 g, 0,596 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (15 mL) og behandlet med Raney-nikkel oppslemming i vann (0,25 mL). Kolben ble tømt for luft og åpnet mot en

hydrogenballong og omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Oppløsningen ble filtrert gjennom en silikaplugg og inndampet til tørrhet for å gi tittel forbindelsen.

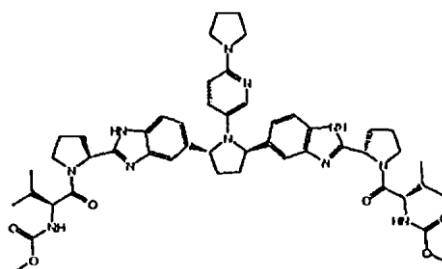
**Eksempel 116G: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)-amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 116F (0,55 g, 0,592 mmol) ble løst opp i toluen (6 mL) og behandlet med eddiksyre (0,34 mL, 5,92 mmol) og varmet opp til 65°C i 4 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet og renses med combi-flash 12g silikakolonne under eluering med 0-6% metanol i diklormetan for å gi 0,245 g (48%) av tittel forbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H) 1,53-1,61 (m, 4H) 1,67-1,75 (m, 2H) 1,88-2,07 (m, 6H) 2,15-2,27 (m, 6H) 2,41-2,47 (m, 2H) 2,59 (d, J=1,63 Hz, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,79-3,87 (m, 4H) 4,07 (t, J=8,57 Hz, 2H) 5,12-5,20 (m, 2H) 5,38-5,46 (m, 2H) 7,05 (dd, J=12,79, 9,00 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,39 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,46 Hz, 1H) 12,06 (d, J=6,83 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 893,5.



**Eksempel 117: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2S,3R,2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dietoksy-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 79C, 79D, 79E, 79F, 79G, 79H og 79I for å gi tittel forbindelsen, hvor jodetan ble brukt i O-alkyleringstrinnet (metode fra eksempel 79D) i stedet for jodmetan. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Hz, 12H) 1,04 (t, J=7,0 Hz, 6H) 1,13 (s, 9H) 1,85-2,03 (m, 4H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,13-2,24 (m, 2H) 2,24-2,40 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 3,54-3,89 (m, 9H) 3,69 (d, J=1,7 Hz, 6H) 4,25 (d, J=5,3 Hz, 2H) 4,31 (br s, 2H) 5,19-5,29 (m, 4H) 5,36 (br s, 2H) 6,28 (d, J=8,8 Hz, 2H) 6,90-6,98 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 6H). MS (ESI) m/z 1029 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 118: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 118A: 5-Nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin**

Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (10 g, 63,1 mmol) i EtOH (100 mL) ved romtemperatur tilsatte man pyrrolidin (15,72 mL, 189 mmol), og blandingen ble varmet opp til 70°C i 18 h. Den avkjølte oppløsning ble inndampet under vakuum og residuet fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og 1M NaOH. Det organiske sjikt ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittel forbindelsen (9,52g, 78%). MS (ESI) m/z 194 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 118B: 6-(Pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-amin**

Material fra eksempel 118A (9,52 g, 49,3 mmol) ble løst opp i THF (50 mL) og DMF (40 mL) og tilsatt til en trykkolbe som inneholdt Raney-nikkel 2800 og vannopslemming (45%) (9,52g, 162 mmol), og det hele ble omrørt i 2 h ved 30 psi under H<sub>2</sub>-gass. Oppløsningen ble filtrert gjennom en



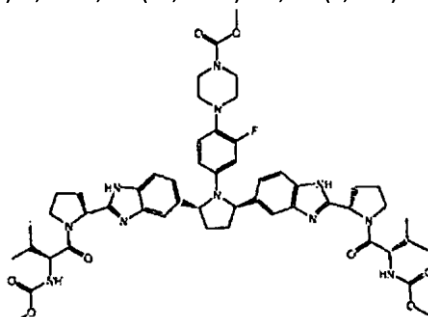
nylonmembran og vasket med CH<sub>3</sub>OH, og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (7,78 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,81-1,91 (m, 4H) 3,17-3,29 (m, 4H) 4,30 (s, 2H) 6,25 (d, J=8,7, 1H), 6,90 (dd, J=2,8, 8,7, 1H), 7,55 (d, J=2,6, 1H). MS (ESI) m/z 164 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 118C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

Eksempel 118B og eksempel 109C ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 113A, 113B, 116F og 28I for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 118D: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)-amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

Til en oppløsning av eksempel 118C (741 mg, 0,94 mmol) i dioksan (4 mL) tilsatte man 4 M HCl i dioksan (4,0 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble løst opp i DMP (9,4 mL). Man tilsatte N,N-diisopropyletylamin (0,99 mL, 5,65 mmol) fulgt av (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (379 mg, 2,16 mmol), HOBT (331 mg, 2,16 mmol) og EDC (415 mg, 2,16 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 18 h. Det hele ble helt i EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi råprodukt som ble rensed ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 0-6% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (165 mg, 0,183 mmol, 19%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,73-0,95 (m, 12H) 1,66-2,27 (m, 12H) 3,09 (br s, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (br s, 4H) 4,06 (t, J=8,4 Hz, 2H) 5,13 (br s, 2H) 5,33 (br s, 2H) 6,12 (br s, 1H) 6,64 (br s, 1H) 7,00-7,47 (m, 10H) 12,02 (s, 2H). MS (ESI) m/z 903 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 119: Metyl-4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-fluorfenyl)piperazin-1-karboksylat**

**Eksempel 119A: 1-(2-Fluor-4-nitrofenyl)piperazin**

Til en varm oppløsning av piperazin (7,78 g, 90 mmol) i DMSO (40 mL) tilsatte man dråpevis 1,2-difluor-4-nitrobenzen (2,0 mL, 18,07 mmol). Oppløsningen ble omrørt ved 70°C i 2 h, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (4,05 g, 17,98 mmol, 100%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,03-3,09 (m, 4H) 3,26-3,29 (m, 4H) 6,91 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,91 (dd, J=13,1, 2,6 Hz, 1H) 7,96-8,01 (m, 1H). MS (ESI) m/z 226 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 119B: Metyl-4-(2-fluor-4-nitrofenyl)piperazin-1-karboksylat**

Til en oppløsning av eksempel 119A (4,0 g, 17,76 mmol) i dioksan (40 mL) ved 0°C tilsatte man 2 M NaOH (29,3 mL, 58,6 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (2,75 mL, 35,5 mmol). Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 2 h. man fortynnet med EtOAc og tilsatte 1 N HCl inntil alt fast stoff var løst opp, separerte fasene og vasket den organiske fase med 1 N HCl, H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrerte, og fjernet løsemidlet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (4,69 g, 16,56 mmol, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,20-3,31 (m, 4H) 3,62-3,71 (m, 4H) 3,75 (s, 3H) 6,92 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=12,9, 2,6 Hz, 1H) 7,98-8,02 (m, 1H). MS (ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>.

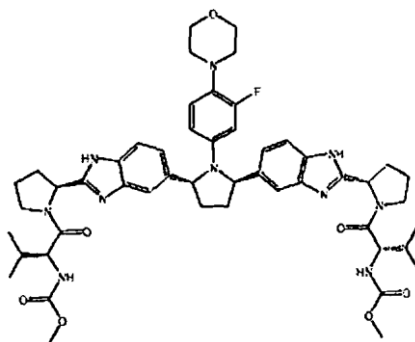
**Eksempel 119C: Metyl-4-(4-amino-2-fluorfenyl)piperazin-1-karboksylat**

Til en oppløsning av eksempel 119B (3,0 g, 10,59 mmol) i EtOAc (40 mL) tilsatte man 10% palladium-på-kull (300 mg), og oppløsningen ble omrørt under en ballong av H<sub>2</sub>-gass i 1,5 h.

Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt, katalysatoren ble vasket med EtOAc, og filtratet ble inndampet under vakuu for å gi tittelforbindelsen (2,68g, 10,59 mmol, 100%).

**Eksempel 119D: Metyl-4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-1-yl]-2-fluorfenyl}piperazin-1-karboksylat**

5 Eksempel 119C og eksempel 109C ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 113A-113C, 261 og 118D for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,82-2,07 (m, 7H) 2,10-2,28 (m, 4H) 2,61-2,73 (m, 5H) 3,54 (s, 6H) 3,56 (s, 3H) 3,82 (br s, 4H) 3,99-4,11 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,29-5,41 (m, 2H) 6,01-6,13 (m, 2H) 6,61-6,72 (m, 1H) 7,06 (s, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,29 (d, J=9,1 Hz, 3H) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,46 (d, 1H) 12,04 (s, 2H). MS (ESI) m/z 993 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 120 : Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

**Eksempel 120A: 4-(2-Fluor-4-nitrofenyl)morfolin**

15 En suspensjon av morfolin (4,72 mL, 4,72 g, 54,2 mmol) og dibasisk kaliumfosfat (9,44 g, 54,2 mmol) i DMSO (27 mL) ble behandlet med 3,4-difluornitrobenzen (3,0 mL, 4,31 g, 27,1 mmol) og varmet opp ved 60°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuu gav tittelforbindelsen (6,32 g, ca. 100%) som et gult fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (ddd, J = 9,0, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4H). MS +DCI m/z (rel overflod) 227 (10, M+H), 244(100, M+NH<sub>4</sub>).

**Eksempel 120B: 3-Fluor-4-morfolinoanilin**

25 En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 120A (2,26 g, 10,00 mmol) i etylacetat (35 mL) ble behandlet med 10% palladium-på-kull (300 mg) fulgt av hydrogenering under 1 atm trykk i 6 h. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuu for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

**Eksempel 120C: 4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-fluorfenyl)morfolin**

30 En oppløsning av forbindelsen fra eksempel 109C (2,00 g, 4,99 mmol) og trietylamin (4,17 mL, 3,03 g, 29,9 mmol) i tørt diklormetan (25 mL) ved 0°C ble behandlet med metansulfonylklorid (1,17 mL, 1,71 g, 14,96 mmol) fulgt av omrøring ved 0°C i 30 min. Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur og deretter inndampet under vakuu. Residuet ble slått sammen med forbindelsen fra eksempel 120B og N,N-dimetylanilin (1,26 mL, 1,21 g, 9,98 mmol) og løst opp i tørt DMF (14 mL) fulgt av oppvarming ved 50°C i 2 h. Oppløsningen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat, fulgt av ekstrahering med vann (3 x) og 1 N saltsyreoppløsning (2 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inndamping under vakuu gav en orange olje, som ble kromatografert over en 340 g silikagelpatron under eluering med 10-80% etylacetat i heksan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen (1,39 g, 50%) som et orange stivt skum. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (m, 2H), 7,58 (m, 9H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 2,92 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

**Eksempel 120D: Dimetyl(2*R*,2'*R*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluor-4-morfolinofenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

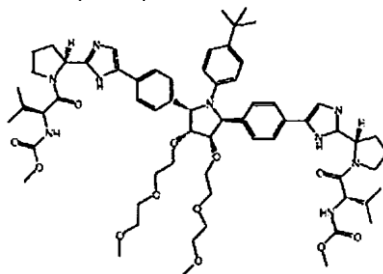
I et mikrobølgerør, avgasset man en suspensjon av eksempel 120C (1,39 g, 2,48 mmol),  
 5 forbindelsen fra eksempel 116C (2,02 g, 7,43 mmol), XantPhos (129 mg, 0,22 mmol) og cesiumkarbonat (2,42 g, 7,43 mmol) i dioksan (14 mL) ved nitrogenspyling i 30 min. Blandingen ble behandlet med tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (68 mg, 0,074 mmol) fulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Mikrobølgerøret ble forseglet og blandingen ble varmet opp ved 100°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning.  
 10 Oppløsningen ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og omrørt over natten med 3-(merkaptopropyl)-silikagel. Filtrering og inndamping under vakuum gav et fast stoff, som ble kromatografert over en 340 g silikagelpatron, under eluering med 0-10% metanol i diklormetan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen som et orange fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0-80-0,90 (m, 12H) 1,74 (br s, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, J=4,4 Hz, 2H)  
 15 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,72-6,81 (m, 1H) 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, J=1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1031 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 120E: Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluor-4-morfolinofenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1diyl)bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en oppløsning av eksempel 120D (640 mg, 0,621 mmol) i EtOH (4 mL) og THF (4 mL) tilsatte man PtO<sub>2</sub> (35 mg), og oppløsningen ble omrørt under en ballong av H<sub>2</sub>-gass i 16 h. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt og vasket med EtOAc. Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (322 mg, 0,332 mmol, 53%).

**Eksempel 120F: Metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-5-(2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-3-oksobutan-2-yl]karbammat**

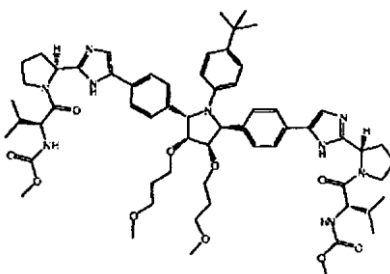
Til en oppløsning av eksempel 120E (320 mg, 0,33 mmol) i toluen (1,5 mL) tilsatte man iseddik (0,057 mL, 0,99 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 50°C i 3 h. Den avkjølte oppløsning ble inndampet under vakuum og azeotropisert 2 ganger med toluen. Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 0-4% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (100 mg, 0,107 mmol, 32%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,81-2,10 (m, 8H) 2,11-2,28 (m, 4H) 2,64-2,78 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,59 (s, 4H) 3,73-3,92 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 5,02-5,21 (m, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,03-6,14 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H) 7,00-7,15 (m, 2H) 7,15-7,37 (m, 4H) 7,36-7,61 (m, 2H) 12,06 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 935 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 121: Metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-3,4-bis[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

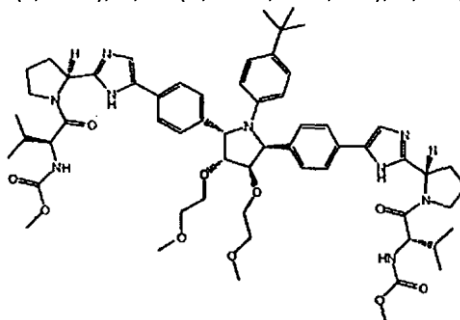
3,4-O-Isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 79C, 79D (1-brom-2-(2-metoksyetoksy)etan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E-79G, 79H (18 timers reaksjonsvarighet), 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (46 mg)

som et lysegult fast stoff.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 7,9$  Hz, 4H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,19 (s, 4H), 6,90 (m, 2H), 6,27 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,07 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,78 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,66 (d,  $J = 4,2$  Hz, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,17 (s, 6H), 2,10 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,86 (m, 12H). MS (+ESI)  $m/z$  (rel overflod) 1177 (100, M+H), 1199 (5, M+Na).



**Eksempel 122: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-3,4-bis(3-metoksypropoksy)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

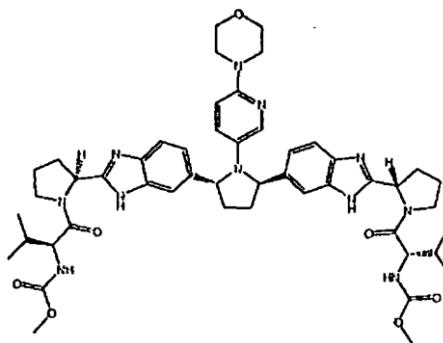
3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 79C, 79D (1-brom-3-metoksypropan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E-79H, 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,60 (s, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,18 (d,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,24 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 10H), 3,14 (m, 14H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (d,  $J = 3,5$  Hz, 8H), 1,43 (m, 6H), 1,07 (s, 10H), 0,89 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 0,84 (d,  $J = 5,9$  Hz, 6H).



**Eksempel 123: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-3,4-bis(2-metoksyetoksy)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

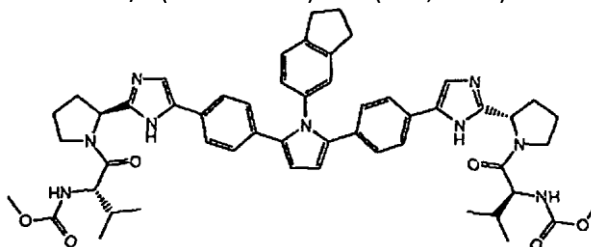
3,4-O-Isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 79C, 79D (1-brom-2-metoksyetan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E, 79F, 79G og 79H, hvor eksempel 126G erstattet (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksyilat ved utføring av fremgangsmåten fra eksempel 79H, for å gi tittelforbindelsen (43 mg) som et lysebeige fast stoff.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (s, 4H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,26 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,06 (d,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,66 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 3,25 (m, 6H), 3,12 (s, 6H), 2,13 (m, 4H), 1,94 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 0,84 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H). MS +ESI  $m/z$  (rel overflod) 1088 (100, M+H).

147



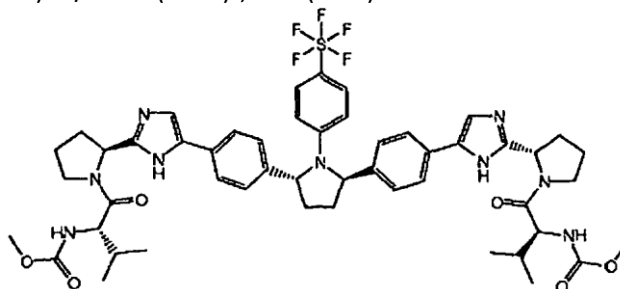
**Eksempel 124: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

5 Eksempel 109C og eksemplene 154B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 113A, 113B, 116F, 28I (omsetning utført ved 50°C i 4H), 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (120 mg) som et lysebeige fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,03 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (m, 3 H), 3,55 (m, 9H), 3,04 (s, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (m, 5H),  
10 1,73 (s, 3H), 0,82 (m, 12H). MS +ESI *m/z* (rel overflod) 918 (100, M+H).



**Eksempel 125: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl})fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

15 Eksempel 26E og 5-aminoindan ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 76A, 39E, 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,1446 g). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,91-0,79 (m, 12H), 2,18-1,87 (m, 12H), 2,74 (t, *J* = 6,7, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,84-3,68 (m, 4H), 4,10-3,98 (m, 2H), 5,03 (dd, *J* = 6,8, 2,9, 2H), 6,54-6,40 (m, 2H), 7,10-6,86 (m, 5H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 13,7, 8,5, 4H), 11,70 (s, 1H),  
20 12,07-11,96 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 920 (M+H)<sup>+</sup>, 918 (M-H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 126: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-[5-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl})fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda<sup>6</sup>~sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

25 **Eksempel 126A: (S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre**  
En blanding av (S)-2-amino-3-metylsmørsyre (10,0 g, 85,0 mmol), NaOH (3,41 g, 85,0 mmol) og NaHCO<sub>3</sub> (4,7 g, 44,4 mmol) i H<sub>2</sub>O (85 mL) ble avkjølt til 0°C. En blanding av metylklorformiat (7,3 mL, 94,0 mmol) løst opp i Et<sub>2</sub>O (40 mL) ble langsomt tilsatte til den vandige blandingen, og det hele ble omrørt i

20 timer mens den antok omgivelsestemperatur. Blandingen ble justert til pH 2,0 med HCl (kons.). Blandingen ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) og deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi 7,5 g (50%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 176 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 126B: (S)-tert-Butyl-2-formylpyrrolidin-1-karboksylat**

5 En blanding av oksalyklorid (14,1 mL, 161 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (331 mL) ble avkjølt til -75°C. Dimetylsulfoksid (19,4 mL, 273 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) ble langsomt tilsatt i løpet av 30 min fulgt av omrøring ved -75°C i ytterligere 15 min. Ved -75°C tilsatte man langsomt (S)-tert-butyl-2- (hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (25,0 g, 124 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (132 mL) i løpet av én time, fulgt av ytterligere 15 minutters omrøring. Deretter, fortsatt ved -75°C, tilsatte man i løpet av 30 min Et<sub>3</sub>N (87  
10 mL, 621 mmol) fulgt av ytterligere 15 minutters omrøring. Blandingen fikk deretter stå under omrøring ved 0°C i 90 min. Blandingen ble slukket med 10% vandig sitronsyre ved 0°C. Blandingen ble fortynnet med 10% vandig sitronsyre og atskilt. Det organiske ble vasket med H<sub>2</sub>O (5 x 150 mL) og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi 24,7g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Eksempel 126C: (S)-tert-Butyl-2-(1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En blanding av eksempel 126B (24,7g, 124,0 mmol) og NH<sub>4</sub>OH (62,0 mL, 497 mmol) i metanol (62 mL) ble omrørt ved 0°C fulgt av en langsom tilsetning av glyksalhydrat (29,9 mL, 262 mmol) i løpet av 10 min. Blandingen ble omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble inndampet, fortynnet med H<sub>2</sub>O og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 mL). Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>),  
20 filtrert og inndampet. Rensing ved triturering med tBuOMe gav 15,5g (53%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z. 238 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 126D: (S)-tert-Butyl-2-(4,5-dibrom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

En blanding av eksempel 126C (15,5 g, 65,4 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mL) ble omrørt ved 0°C fulgt av porsjonsvis tilsetning av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (24,5, 137,0 mmol) i løpet av 10 min. Blandingen ble  
25 omrørt ved 0°C i 90 min. Blandingen ble inndampet, fortynnet med EtOAc (600 mL) og vasket med H<sub>2</sub>O (3 x 200 mL) og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved triturering med Et<sub>2</sub>O gav 24,9 g (96%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 126E: (S)-tert-Butyl-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Til en blanding av eksempel 126D (12,5 g, 31,5 mmol) i dioksan (400 mL) og H<sub>2</sub>O (400 mL) tilsatte man en oppløsning av Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (43,7 g, 347 mmol) i H<sub>2</sub>O (400 mL), og det hele ble varmet opp til  
30 tilbakeløpstemperaturen i 21 timer. Blandingen ble inndampet til halvt volum og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL). Det organiske ble deretter vasket med saltvann, tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved triturering (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tBuOMe og heksan) gav 5,2 g (52%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Eksempel 126F: (S)-5-Brom-2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazolhydroklorid**

En blanding av eksempel 126E (5,0g, 15,8 mmol) i 4M HCl/dioksan (40 mL) fikk stå under omrøring i én time. Blandingen ble inndampet for å gi 3,99g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>.

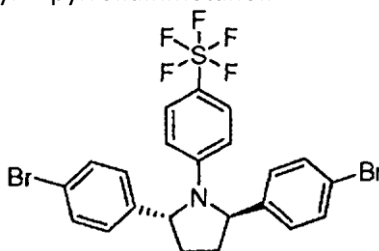
40 **Eksempel 126G: Metyl (S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbammat**

En blanding av eksempel 126F (3,99g, 15,8 mmol), eksempel 126A (2,77 g, 15,8 mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (3,63 g, 19,0 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (2,90 g, 19,0 mmol) og N-metylmorfolin (12,2 mL, 111,0 mmol) i DMF (150 mL) fikk stå under omrøring over natten. Blandingen ble fortynnet med H<sub>2</sub>O og ekstrahert med EtOAc (3 x 300 mL). Det organiske ble  
45 vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 75% EtOAc i heksan) gav 5,2 g (88%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 (dd, J=6,67, 3,63 Hz, 6H), 1,84-1,96 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,66-

3,80 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 7,06 (d,  $J=1,52$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H), 12,01 (s, 1H). MS (ESI)  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 126H: (1S,4S)-1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-diol**

(1S,4S)-1,4-bis(4-Bromfenyl)butan-1,4-diol ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten fra  
5 eksempel 69A og (R)-alfa, alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol.



**Eksempel 126I: (2R,5R)-2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-svovelpentafluoridfenyl)pyrrolidin**

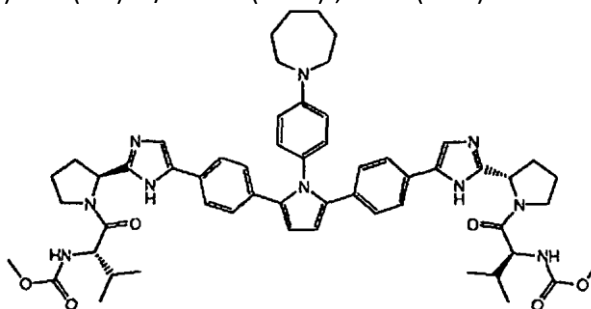
En oppløsning av metansulfonsyreanhydrid (2,95 mL, 23,02 mmol) i 2-Me THF (15 mL) ble avkjølt i  
10 is/salt-bad til ~0°C. Til denne kalde oppløsning tilsatte man en oppløsning av eksempel 126H (4,0524 g,  
10,13 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (5,5 mL, 31,8 mmol) i 2-Me THF (40 mL) dråpevis i løpet av 40  
min. Reaksjonsblandingen ble langsomt varmet opp til 20°C. På dette tidspunkt tilsatte man 4-  
aminofenylsvovelpentafluorid (7,1238 g, 32,5 mmol), og blandingen ble varmet opp til 38°C i 17 timer.  
Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann. Den organiske fraksjon ble vasket  
med vann (2 x) og saltvann (1 x) og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, EtOAc/heksan)  
15 gav tittelforbindelsen (1,95 g, 33%). LC/MS Rt 2,38  $m/z$  584 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 126J: (2R,5R)-1-(4-Svovelpentafluoridfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin**

Produktet fra eksempel 126I ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel  
39E for å gi tittelforbindelsen (1,67 g, 74%). MS (ESI)  $m/z$  678 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Eksempel 126K: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-(4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda~6~-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksohutan-2-yl]-karbammat**

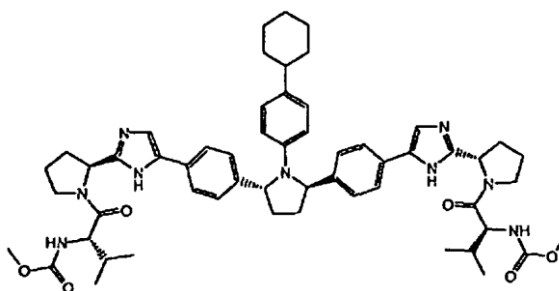
25 Produktet fra eksempel 126J og eksempel 126G ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten  
beskrevet i eksempel 39F for å gi tittelforbindelsen (0,75 g, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,85  
(dd,  $J = 6,7, 15,8, 12$ H), 2,26 -1,66 (m, 14H), 3,53 (s, 6H), 3,87-3,63 (m, 4H), 4,14-3,91 (m, 2H), 5,06 (dd,  $J$   
= 3,0, 6,7, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,34 (d,  $J = 9,1, 2$ H), 7,17 (d,  $J = 8,2, 4$ H), 7,26 (dd,  $J = 8,4, 17,3, 2$ H), 7,75-7,34  
(m 8H), 12,22-11,46 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  1010 (M+H)<sup>+</sup>, 1008 (M-H)<sup>+</sup>.



30 **Eksempel 127: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(azepan-1-yl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

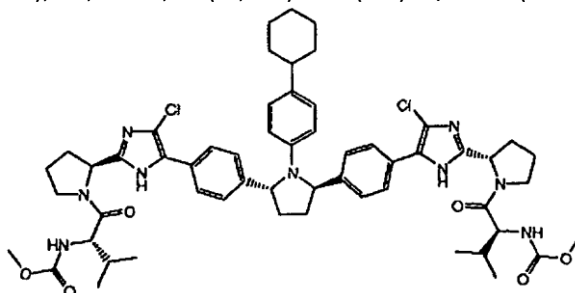
35 Eksempel 26E og 4-(1-azepanyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra  
eksemplene 76A, 39E, 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen  
(6,1 mg). MS (ESI)  $m/z$  977 (M+H)<sup>+</sup>.

150



**Eksempel 128: Metyl-((2S)-)-[(2S)-2-(5-[4-[(2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl]-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

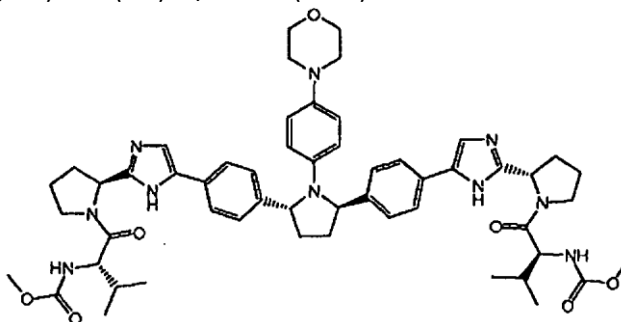
- 5 Eksempel 126H og 4-cykloheksylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 126I, 126J og 126K for å gi tittelforbindelsen (0,14 g).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0,85 (dd,  $J = 16,6, 6,9, 12\text{H}$ ), 1,32-1,06 (m, 8H), 1,65 (dd,  $J = 19,1, 6,2, 7\text{H}$ ), 2,27-1,82 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,78 (d,  $J = 6,8, 2\text{H}$ ), 4,10-3,95 (m, 2H), 5,06 (dd,  $J = 6,9, 3,1, 2\text{H}$ ), 5,19 (t,  $J = 6,7, 2\text{H}$ ), 6,21 (d,  $J = 8,7, 2\text{H}$ ), 6,76 (dd,  $J = 8,6, 3,7, 2\text{H}$ ), 7,19-7,08 (m, 4H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 1,8, 1\text{H}$ ), 7,50 (t,  $J = 11,3, 1\text{H}$ ), 7,65-7,57 (m, 3H), 11,68 (s, 1H), 12,10-11,93 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  966 ( $M+H$ ) $^+$ .
- 10



**Eksempel 129: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(4-klor-5-[4-[(2R,5R)-5-(4-(4-klor-2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

15

- N-Klorsuksinimid (0,046 g, 0,342 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra eksempel 128 (0,1435 g, 0,149 mmol) i diklormetan (7 mL), og det hele ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan og vasket med mettet vandig  $\text{NaHCO}_3$  (2x) og inndampet. Residuet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, MeOH/diklormetan) og deretter ved
- 20 prep HPLC for å gi tittelforbindelsen (20,4 mg, 13%).  $^1\text{H}$  NMR (fri base) (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0,94-0,73 (m, 12H), 1,39-0,99 (m, 8H), 1,75-1,41 (m, 6H), 2,27-1,77 (m, 12H), 3,53 (s, 6H), 3,86-3,66 (m, 3H), 4,08-3,96 (m, 2H), 5,11-4,89 (m, 2H), 5,30-5,12 (m, 1H), 5,55-5,33 (m, 1H), 6,21 (d,  $J = 8,7, 1\text{H}$ ), 6,88-6,67 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J = 4,3, 8,4, 1\text{H}$ ), 7,42-7,02 (m, 6H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,61 (t,  $J = 8,5, 1\text{H}$ ), 11,68 (d,  $J = 10,7, 1\text{H}$ ), 12,49-12,26 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  1034 ( $M+H$ ) $^+$ .

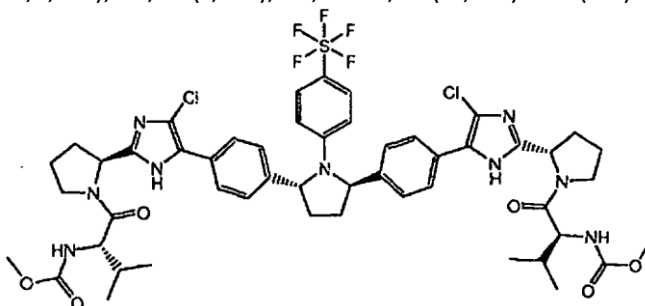


25



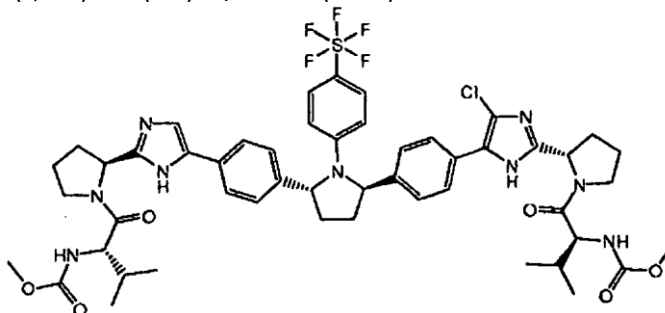
**Eksempel 130: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidarol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]kاربamat**

Eksempel 126H og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 126I, 39E, 39F, 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,16 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,86 (dd, *J* = 12,2, 6,6, 12H), 1,77-1,55 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,77 (d, *J* = 6,1, 3H), 4,04 (t, *J* = 8,3, 2H), 5,06 (dd, *J* = 6,7, 3,0, 2H), 5,18 (t, *J* = 5,0, 2H), 6,22 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,58 (dd, *J* = 9,0, 1,9, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,4, 4H), 7,32-7,17 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 1,8, 2H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,63 (t, *J* = 10,0, 4H), 11,68 (s, 1H), 12,15-11,90 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 969 (M+H)<sup>+</sup>.



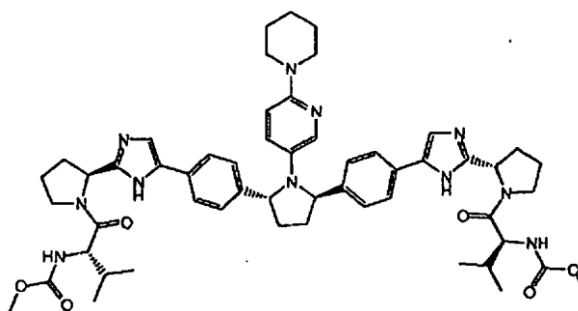
**Eksempel 131: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-klor-5-(4-((2R,5R)-5-(4-{4-klor-2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda~6~-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]kاربamat**

Produktet fra eksempel 126K ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 129. Blandingen av mono- og diklorerte produkter ble rensert via reversfase-HPLC for å gi tittelforbindelsen (90,9 mg, 19%). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,84 (dd, *J* = 6,8, 16,1, 12H), 2,23-1,70 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,85-3,66 (m, 4H), 4,02 (ddd, *J* = 4,8, 10,8, 16,1, 3H), 5,05-4,91 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 5,8, 2H), 6,36 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (d, *J* = 9,4, 2H), 7,72-7,58 (m, 4H), 12,43 (s, 2H). MS(ESI) *m/z* 1078 (M+H)<sup>+</sup>.



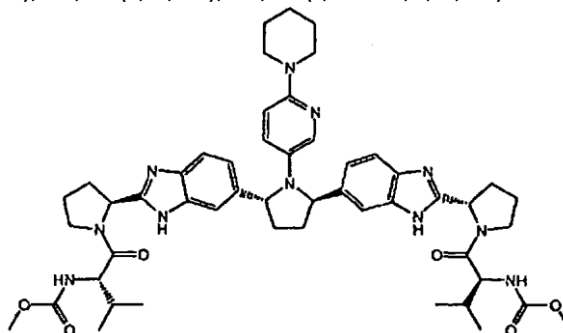
**Eksempel 132: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-klor-5-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda~6~-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]kاربamat**

Produktet fra eksempel 126K ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 129. Blandingen av mono- og diklorerte produkter ble rensert via reversfase-HPLC for å gi tittelforbindelsen (33,3 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,94-0,76 (m, 12H), 2,24-1,63 (m, 13H), 3,53 (d, *J* = 1,2, 6H), 3,86-3,68 (m, 4H), 4,10-3,98 (m, 2H), 5,02-4,93 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,1, 1H), 5,48-5,30 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,58-7,38 (m, 4H), 7,73-7,59 (m, 4H), 12,50-11,65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1044 (M+H)<sup>+</sup>, 1042 (M-H)<sup>+</sup>.



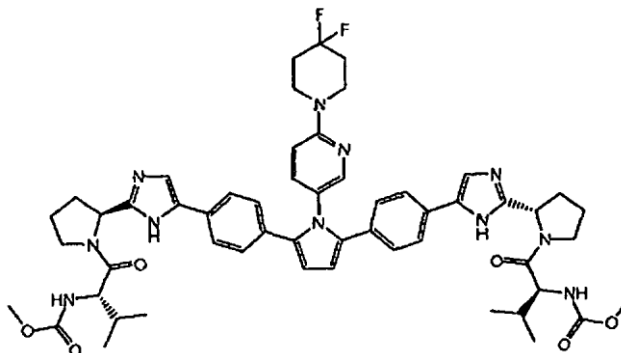
**Eksempel 133: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl})fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl})fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karmamat**

5 Eksempel 126H og 6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 126I, 39E, 39F, 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (91,4 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,85 (dt, *J* = 7,1, 14,3, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,70 (d, *J* = 5,2, 2H), 2,04-1,82 (m, 6H), 2,23-2,04 (m, 4H), 3,21-3,03 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,87-3,67 (m, 4H), 4,12-3,96 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,0, 2H), 5,20 (t, *J* = 6,8, 2H), 6,49 (dd, *J* = 3,1, 9,1, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,9, 9,2, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 1,8, 2H), 7,51 (t, *J* = 10,4, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,1, 15,7, 3H), 11,69 (s, 1,4H), 12,06 (t, *J* = 32,1, 0,6H).



**Eksempel 134: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl)-1H-1-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karmamat**

15 Eksempel 109C og 6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 113A, 113B, 116F (Ra-Ni-reduksjon utført i en SS-trykkolbe i 120 min ved 30 psi ved romtemperatur), 28I (omsetning utført ved 50°C i 4 timer), 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (71 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,89 (ddd, *J* = 6,5, 20,7, 26,0, 12H), 1,62-1,43 (m, 6H), 2,48-1,80 (m, 13H), 2,72-2,60 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 4H), 3,64 (s, 6H), 3,93-3,78 (m, 2H), 4,09-3,94 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 7,3, 2H), 5,21 (dd, *J* = 5,2, 7,6, 1H), 5,44-5,30 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 9,1, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 7,59-7,15 (m, 7H). MS (ESI) *m/z* 916 (M+H)<sup>+</sup>, 914 (M-H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 135: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(4-[2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 135A: 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)-5-nitropyridin**

5 Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (5 g, 31,5 mmol) og 4,4-difluoropiperidinhydroklorid (4,97 g) i etanol (40 mL) ved omgivelsestemperatur tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (12,00 mL, 69,4 mmol), og blandingen ble varmet opp til 70°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og 1M NaOH. Den organiske fase inndampet og renses ved kromatografi (eluering med 2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> deretter 3% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. MS (DCI) *m/z* 261 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Eksempel 135B: 6-(4,4-Difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-amin**

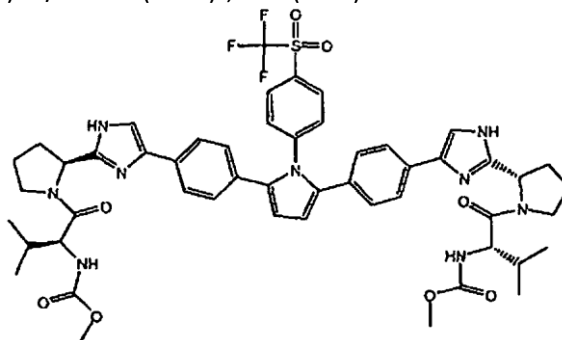
15 Produktet fra eksempel 135A (4,56 g, 18,75 mmol) og løsemiddel THF (20 mL)/DMF ble tilsatt til Ra-Ni 2800, vann oppslemming (4,56 g, 78 mmol) i en 250 mL SS trykkolbe, og det hele ble omrørt i 2 h ved 30 psi og omgivelsestemperatur. Blandingens ble filtrert gjennom en nylonmembran og vasket med MeOH. Filtratet ble inndampet og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (3,40 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2,03-1,88 (m, 4H), 3,49-3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,93 (dd, *J* = 2,9, 8,8, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,6, 1H). MS (ESI) *m/z* 214 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 135C : 5-(2,5-bis(4-(2-((S)-Pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin**

20 TFA (0,046 mL, 0,596 mmol) ble tilsatt til en blanding av produktet fra eksempel 138B (0,2114 g, 0,298 mmol) og produktet fra eksempel 135B (0,095 g, 0,447 mmol) i toluen (2,98 mL). Blandingens ble varmet opp til 110°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, ytterligere TFA (0,023 mL, 0,298 mmol) ble tilsatt, og det hele ble omrørt i en ytterligere time. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og azatopert med toluen for å gi tittelforbindelsen.

25 **Eksempel 135D: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}pheuyl)-1H-inudazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

30 Produktet fra eksempel 135C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 26J for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,94-0,73 (m, 12H), 2,03-1,82 (m, 0H), 2,20-2,04 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,86-3,69 (m, 4H), 4,04 (dd, 2H), 5,04 (dd, *J* = 3,0, 7,0, 2H), 6,53-6,39 (m, 2H), 6,93-6,79 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4, 3H), 7,13 (dd, *J* = 10,9, 19,3, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,85 (dd, *J* = 2,7, 9,7, 1H), 12,16-11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1000 (M+H)<sup>+</sup>, 998 (M-H)<sup>+</sup>.



35 **Eksempel 136: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-(4-(4-[5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-[(trifluormetyl)sulfonyl]fenyl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

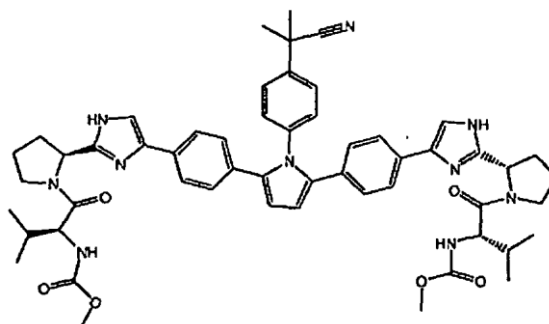
**Eksempel 136A: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-(trifluormetylsulfonyl)fenyl)-1H-pyrrol**

40 Til en oppslemming av produktet fra eksempel 26E (0,60 g, 1,52 mmol) og 4-(trifluormetylsulfonyl)anilin (0,51 g, 2,27 mmol) i toluen (12 mL) tilsatte man en 1N oppløsning av titan(IV)klorid (1,6 mL, 1,6 mmol) i toluen. Blandingens ble omrørt over natten ved romtemperatur og

deretter varmet opp til tilbakeløpstemperaturen i 3 timer. Den avkjølte blanding ble filtrert og det faste residuum ble suspendert i en blanding av vann og dietyler. Det faste stoff ble fortynnet med vann og eter og omrørt kraftig i 15 min. Blandingen ble filtrert og deretter vasket grundig med dietyler for å gi tittelforbindelsen som en urenset blanding som ble brukt i etterfølgende omsetninger uten ytterligere rensing (0,60g, 68% utbytte råprodukt).

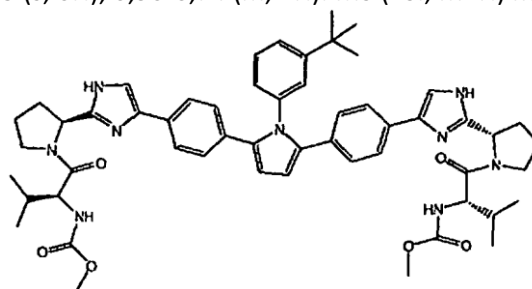
**Eksempel 136B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-(2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-{4-((trifluormetyl)sulfonyl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

Eksempel 136A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (90 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,20-11,68 (m, 2H), 8,17-8,04 (m, 2H), 7,63-7,42 (m, 8H), 7,31-7,15 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 4H), 6,64-6,53 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 0,90-0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013.



**Eksempel 137: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-{1-[4-(2-cyanopropan-2-yl)fenyl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

Eksempel 26E og 2-(4-aminofenyl)-2-metylpropanenitril ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26F, 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (100 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,15-11,68 (m, 0H), 7,58-7,44 (m, 0H), 7,44-7,36 (m, 0H), 7,30-7,12 (m, 0H), 7,07-6,91 (m, 0H), 6,55-6,42 (m, 0H), 5,06-4,96 (m, 0H), 4,02 (t, J = 8,3, 0H), 3,81-3,67 (m, 0H), 3,52 (s, 0H), 2,15-1,82 (m, 0H), 1,65 (s, 0H), 0,90-0,74 (m, 1H). MS (ESI; M+H) m/z = 948.

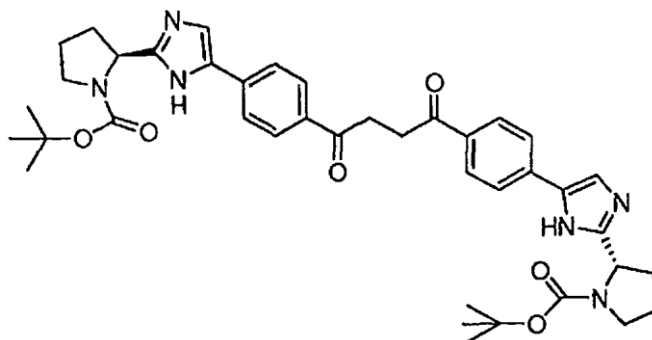


**Eksempel 138: Etyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

**Eksempel 138A: 1,4-bis(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)butan-1,4-dion**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 26E (2,00 g, 5,05 mmol), bis(pinakolato)diboran (3,85 g, 15,15 mmol), kaliumacetat (1,982 g, 20,20 mmol) i dimetoksyetan (50 mL) ved romtemperatur tilsatte man PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-addukt (0,412 g, 0,505 mmol), og blandingen ble avgasset (spylt med N<sub>2</sub>). Blandingen ble varmet opp til tilbakeløpstemperaturen i 1 time. Den avkjølte blanding ble filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat. Filtratet ble vasket med vann og saltvann og tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Etter filtrering og fjerning av løsemidlet, ble residuet rensert ved kromatografi (80 g-kolonne; gradienteluering fra 0% til 40% etylacetat-hexan) for å gi tittelforbindelsen (2,22 g; 90%) som et hvitt

fast stoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,02 (AA'XX',  $J=8,24$  Hz, 4H), 7,91 (AA'XX',  $J=8,13$  Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,36 (s, 24H).



**Eksempel 138B: Di-tert-butyl(2S,2'S)-2,2'-[(1,4-dioxobutan-1,4-diyl)bis(benzen-4,1-diyl-1H-imidazol-5,2-diyl)]dipyrrolidin-1-karboksylat**

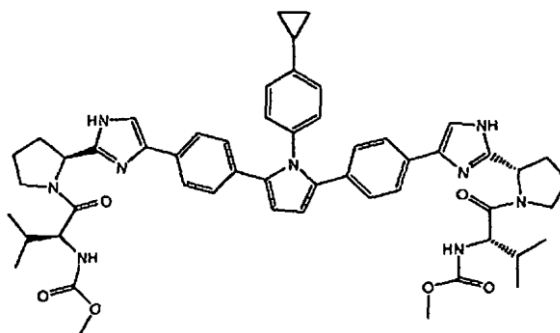
En oppløsning av produktet fra eksempel 138A (2,22 g, 4,53 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ -addukt (0,37 g, 0,45 mmol), 1 M natriumkarbonat (18 mL, 18 mmol) og produktet fra eksempel 26D (4,30 g, 13,6 mmol) i etanol (23 mL)/toluen (23 mL) ble avgasset (purge  $\text{N}_2$ ) og varmet opp i oljebad ved  $90^\circ\text{C}$  over natten. Den avkjølte blanding ble inndampet og residuet fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske fase ble inndampet og residuet ble rensed ved kromatografi (gradienteluering fra 30% til 100% etylacetat-hexan) for å gi tittelforbindelsen (1,90 g, 59%) som et lysebrunt fast stoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  12,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 4H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,24-1,87 (m, 10H), 1,39 (br s, 8H), 1,14 (br s, 10H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 709.

**Eksempel 138C: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 138B (180 mg, 0,25 mmol) og 3-tert-butylanilin (57 mg, 0,38 mmol) i toluen (2,0 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (39 mL 0,50 mmol). Blandingen ble varmet opp til  $110^\circ\text{C}$  over natten. Til den avkjølte blanding tilsatte man trifluoreddiksyre (0,4 mL) og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom 25% isopropylalkohol i  $\text{CHCl}_3$  og mettet natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske sjikt ble separert og tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrert og inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 138D: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamot**

En oppløsning bestående av N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (109 mg, 0,57 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (87 mg, 0,57 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (100 mg, 0,57 mmol) og 4-metylmorfolin (0,14 mL, 1,0 mmol) i DMF (2,6 mL) ble avkjølt i et isbad. Til denne blanding tilsatte man produktet fra eksempel 138C (161 mg, 0,26 mmol). Ytterligere 4-metylmorfolin ble tilsatt til blandingen inntil pH var justert til 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer og deretter ble isbadet fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Vann ble deretter tilsatte til reaksjonsblandingen, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Residuet ble vasket med store mengder vann fulgt av dietyleter. Råproduktet ble rensed ved kromatografi på kiselgel eluert med en løsemiddelgradient fra 0-5% metanol i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  for å gi tittelforbindelsen (15 mg, 6% utbytte).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  12,04-11,65 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,08 (m, 5H), 7,05-6,91 (m, 4H), 6,79 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 6,53-6,40 (m, 2H), 5,05-4,99 (m, 2H), 4,02 (t,  $J = 8,3$ , 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 1,09 (s, 9H), 0,89-0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 937.



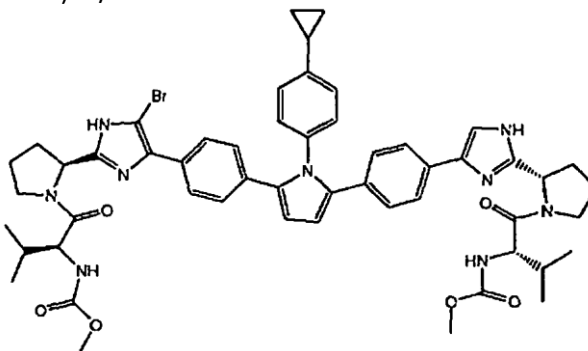
**Eksempel 139: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-(1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 139A: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-Cyklopropylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)tetrakis(2,2,2-trifluoracetat)**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 138B (0,30g 0,43 mmol) og 4-cyklopropylanilin (85 mg, 0,64 mmol) i toluen (3,4 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (65 mL 0,85 mmol). Blandingen ble varmet opp til 110°C over natten. Til den avkjølte blanding tilsatte man trifluoreddiksyre (1,0 mL), og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble inndampet under redusert trykk og deretter trituret med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (0,42g, 28% utbytte).

**Eksempel 139B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-(1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 138D i det man brukte produktet fra eksempel 139A i stedet for produktet fra eksempel 138C for å gi tittelforbindelsen (150 mg, 40% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,09-11,63 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,30-7,11 (m, 2H), 7,07-6,88 (m, 8H), 6,54-6,39 (m, 2H), 5,07-4,97 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,3, 2H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,90-0,74 (m, 12H), 0,69-0,60 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 921.

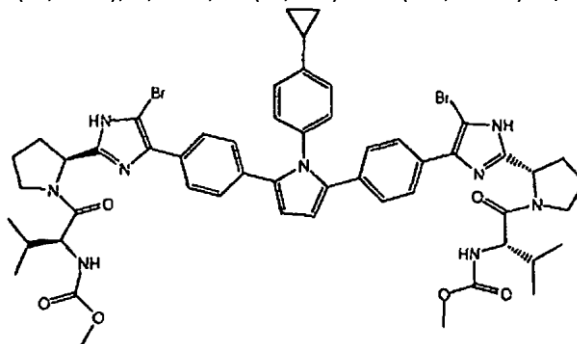


**Eksempel 140: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-brom-4-(4-(1-(4-cyklopropylfenyl)-5-14-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Til en suspensjon av produktet fra eksempel 139 (47 mg, 0,051 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (9,1 mg, 0,051 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL). Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter inndampet under redusert trykk og trituret med dietyleter for å gi en blanding av bromerte forbindelser som ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient fra 10-100% CH<sub>3</sub>CN i 0,1% vandig trifluoreddiksyre for å gi

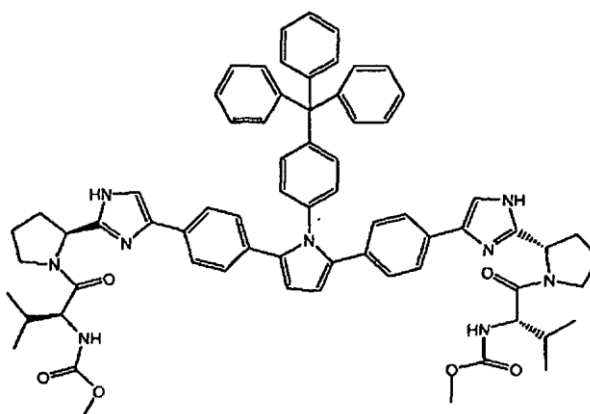
tittelforbindelsen (8 mg, 13% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 14,32 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H), 7,24 (d, J = 8,5, 1H), 7,18-7,08 (m, 4H), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,61 (d, J = 3,7, 1H), 6,57 (d, J = 3,7, 1H), 5,07 (t, J = 7,0, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,08 (t, J = 7,9,

1H), 4,02 (t,  $J = 8,3$ , 1H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,18-1,83 (m, 10H), 1,22 (s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,89-0,72 (m, 12H), 0,70-0,62 (m, 2H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1000$ .



5 **Eksempel 141: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-brom-4-{4-[5-(4-{5-brom-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-cyklopropylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

Tittelforbindelsen ble dannet som tilleggsprodukt i eksempel 140. Blandingsproduktene ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient fra 10-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  i 0,1 % vandig trifluorediksyre for å gi tittelforbindelsen (15 mg, 23% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (TFA-salt) (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  12,43 (s, 2H), 7,54 (dd, 4H), 7,25 (d,  $J = 8,4$ , 2H), 7,15-7,08 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,02 (t,  $J = 8,3$ , 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,22-2,03 (m, 4H), 2,00-1,81 (m, 6H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,90-0,77 (m, 12H), 0,70-0,61 (m, 2H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1078$ .



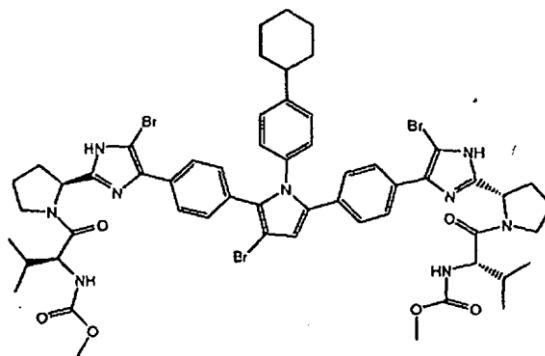
15 **Eksempel 142: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-[5-(4-[2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-tritylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

20 **Eksempel 142A: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-Tritylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)tetrakis(2,2,2-trifluoracetat)**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 139A i det man brukte 4-tritylanilin i stedet for 4-cyklopropylanilin for å gi tittelforbindelsen.

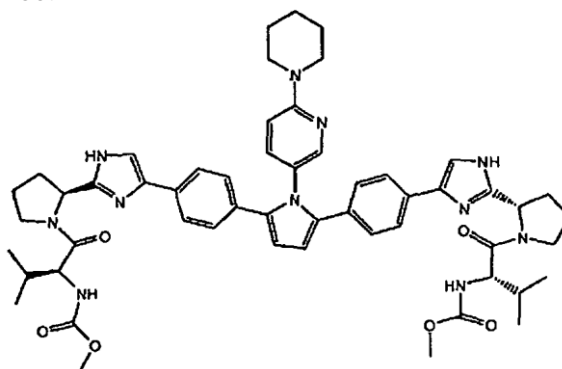
25 **Eksempel 142B: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-brom-4-{4-[5-(4-{5-brom-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-cyklopropylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

30 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 138D i det man brukte produktet fra eksempel 142A i stedet for produktet fra eksempel 138C for å gi tittelforbindelsen (71 mg, 43% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  12,15-11,69 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35-7,15 (m, 11H), 7,10-6,91 (m, 14H), 6,55-6,44 (m, 2H), 5,11-5,00 (m, 2H), 4,03 (t,  $J = 8,5$ , 2H), 3,86-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,21-1,83 (m, 10H), 0,92-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1123$ .



**Eksempel 143: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-brom-4-{4-[4-brom-5-(4-{5-brom-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbamat**

5 Til en suspensjon av produktet fra eksempel 74 (100 mg, 0,10 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 mL) ved  $-78^\circ\text{C}$  tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (59 mg, 0,33 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 mL). Blandingen ble omrørt i 3 timer, oppvarmet til romtemperatur og deretter inndampet under redusert trykk og triturerert med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (103 mg, 83% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  
 10  $\delta$  12,47 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 26,1$ , 4H), 7,29-6,98 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 5,01-4,90 (m, 2H), 4,02 (t,  $J = 8,1$ , 2H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18-1,58 (m, 16H), 1,35-1,20 (m, 5H), 0,90-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1200$ .



**Eksempel 144: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 144A: 5-Nitro-2-(piperidin-1-yl)pyridin**

Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (100 g, 632 mmol) i etanol (2000 mL) ved romtemperatur tilsatte man piperidin (206 mL, 2,08 mol), og blandingen ble varmet opp til  $60^\circ\text{C}$  i 30  
 20 min. Den avkjølte blanding ble inndampet og residuet tatt opp i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og deretter vasket med mettet  $\text{NaHCO}_3$  og saltvann. Blandingen ble tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (130,4g, 99% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  8,94 (d,  $J = 2,9$ , 1H), 8,17 (dd,  $J = 9,6$ , 2,9, 1H), 6,93 (d,  $J = 9,6$ , 1H), 3,79-3,73 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 4H).

**Eksempel 144B: tert-Butyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylkarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 144A (130,4g, 629 mmol) og di-tert-butyldikarbonat (165g, 755 mmol) i etanol (750 mL) tilsatte man  $\text{PtO}_2$  (5,4g, 24 mmol). Blandingen ble trykkbelastet ved 40 psi med  $\text{H}_2$  og omrørt over natten ved romtemperatur. For å sikre at reaksjonen ble fullført, tilsatte man ytterligere  $\text{PtO}_2$  (3,2g, 14 mmol), og den trykkbelastede blandingen ble varmet opp til  $50^\circ\text{C}$  i 1 time. Blandingen ble deretter filtrert, inndampet under redusert trykk og absorbert på silikagel og plassert på en 4 til 5 tommers plugg av silika i en 3000 mL sintret glasstrakt. Materiale ble eluert med 15% dietyleter i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , filtratet ble inndampet under redusert trykk, og residuet triturerert med kokende heksan. Tilleggsprodukt ble isolert etter inndampning av filtratet, som deretter ble kromatografert på silikagel



under eluering med 10% dietyleter i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De aktuelle fraksjoner ble samlet, inndampet og deretter triturerert med kokende heksan. De to porsjonene av lavenderfarget fast stoff ble slått sammen for å gi tittelforbindelsen (100g, 57% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,02 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 6,74 (d,  $J=9,1$ , 1H), 3,42-3,37 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 6H), 1,45 (9, 1H).

5 **Eksempel 144C: 6-(Piperidin-1-yl)pyridin-3-amindihydroklorid**

Produktet fra eksempel 144B (1,00 g, 3,62 mmol) ble langsomt tilsatt til 4 M saltsyre (10 mL, 40 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur. Etter omrøring over natten, tilsatte man eter, og det faste stoffet ble filtrert. Tørket i vakuumovn til et hvitt fast stoff (0,817 g; 84%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  1,77 (s, 6H), 3,65 (s, 4H), 7,41 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J=2,7$ , 9,8 Hz, 1H).

10

**Eksempel 144D: 5-(2,5-bis(4-(2-((S)-Pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin**

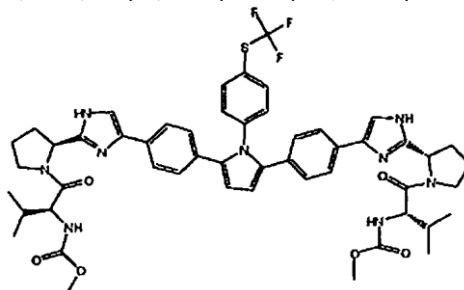
Til en oppløsning av produktet fra eksempel 138B (0,20 g, 0,28 mmol) og produktet fra eksempel 144C (0,11 g, 0,42 mmol) i toluen (2,8 mL) tilsatte man TFA (22 mL, 0,28 mmol). Blandingen ble omrørt ved 15 ved  $110^\circ\text{C}$  i 3 timer. Til den avkjølte blanding tilsatte man TFA (0,5 mL), og blandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og triturerert med dietyleter og tørket for å gi 0,31 g av den ønskede forbindelse som et TFA-salt.  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,78 (br s, 2H), 7,84 (d,  $J=2,71$  Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (AA'XX',  $J=8,34$  Hz, 4H), 7,35 (dd,  $J=9,11$ , 2,71 Hz, 1H), 7,18 (AA'XX',  $J=8,46$  Hz, 4H), 6,79 (d,  $J=9,11$  Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,79 (app t,  $J=7,81$  Hz, 2H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 6H).

20

**Eksempel 144E: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{5-(4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Til en oppløsning av N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (0,17 g, 0,89 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (0,14 g, 0,89 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,16 g, 0,89 mmol) i DMF (1,0 mL) tilsatte man 4-metylmorfolin (0,3 mL, 2,7 mmol). Denne blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min og deretter tilsatt til en oppløsning av produktet fra eksempel 144D (0,31 g, 0,25 mmol) og 4-metylmorfolin (0,2 mL, 1,8 mmol) i DMF (0,7 mL). Etter omrøring i 4 h, tilsatte man vann til denne blanding, og det faste stoff ble samlet ved filtrering og deretter vasket med vann og dietyleter. Residuet ble rensert on silikagel eluert med 60% THF/heksan for 30 å gi 100 mg av tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,17-11,70 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,31-7,02 (m, 7H), 6,76-6,69 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,04 (t,  $J = 8,3$ , 2H), 3,83-3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,50-3,44 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 4H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,61- 1,46 (m, 6H), 0,90-0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 965$ .

30



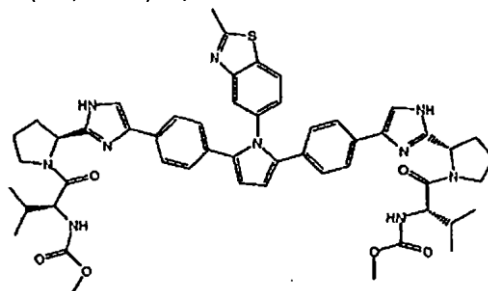
35

**Eksempel 145: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-{5-(4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[4-[(trifluormetyl)sulfanyl]fenyl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imiazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og 4-(trifluormetyltio)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempelne 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (19 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,18-11,65 (m, 2H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31-7,1 (m, 4H), 7,06-6,92 (m,

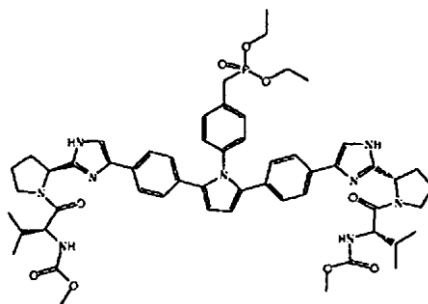
40

4H), 6,58-6,46 (m, 2H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,03 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,85-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,23-1,79 (m, 10H), 0,93-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 981$ .



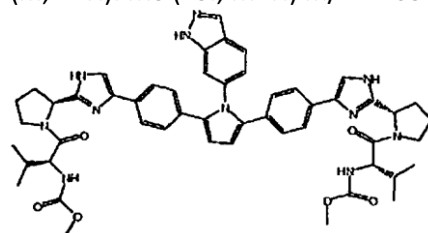
**Eksempel 146: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Eksempel 138B og 2-metylbenzo[d]tiazol-5-amin dihydroklorid ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (19 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,04-11,63 (m, 2H), 8,02-6,85 (m, 15H), 6,58-6,45 (m, 2H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,02 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,21-1,78 (m, 10H), 0,93-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 952$ .



**Eksempel 147: Dietyl-(4-{2,5-bis[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-1-yl]benzyl)fosfonat**

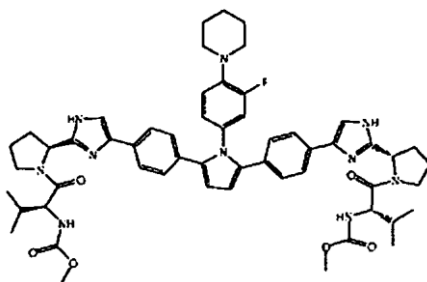
Eksempel 138B og dietyl-4-aminobenzylfosfonat ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,19-11,63 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,32-7,10 (m, 4H), 7,10-6,91 (m, 6H), 6,53-6,40 (m, 2H), 5,10-4,98 (m, 2H), 4,03 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,91-3,67 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,23 (d,  $J = 21,8$ , 2H), 2,22-1,80 (m, 10H), 1,15-1,04 (m, 6H), 0,92-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1031$ .



**Eksempel 148: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-[1-(1H-indazol-6-yl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

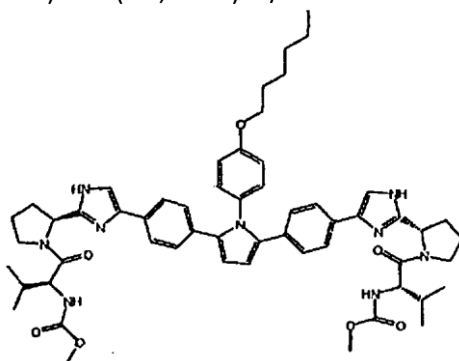
Eksempel 138B og 1H-imidazol-6-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (24 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  13,08-12,99 (m, 1H), 12,05-11,62 (m, 2H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31-7,09 (m, 3H), 7,05-6,77 (m, 5H), 6,58-6,47 (m, 2H), 5,06-4,97 (m, 2H), 4,02 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,20-1,78 (m, 10H), 0,89-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 921$ .

161



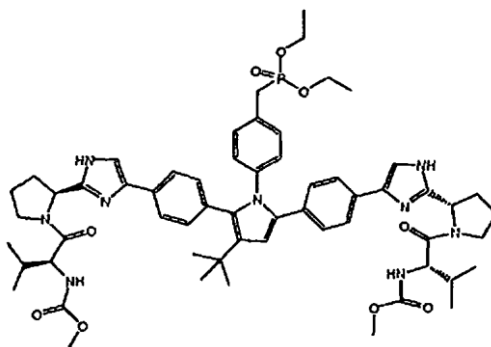
**Eksempel 149: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{1-[3-fluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

5 Eksempel 138B og 3-fluor-4-(piperidin-1-yl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,15-11,69 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 2H), 7,12-6,77 (m, 7H), 6,52-6,42 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,04 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,84-3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,01-2,89 (m, 4H), 2,19-1,82 (m, 10H), 1,68-1,43 (m, 6H), 0,92-0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 982$ .



10 **Eksempel 150: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{1-[4-(heksyloksy)fenyl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

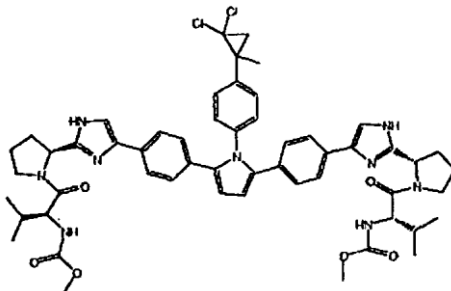
15 Eksempel 138B og 4-(heksyloksy)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (15 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,12-11,67 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 6H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,52-6,42 (m, 2H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,04 (t,  $J = 8,5$ , 2H), 3,92 (t,  $J = 6,4$ , 2H), 3,83-3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,19-1,83 (m, 10H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 6H), 0,92-0,77 (m, 15H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 981$ .



20 **Eksempel 151: Dietyl-(4-{3-tert-butyl-2,5-bis[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-1-yl]benzyl)fosfonat**

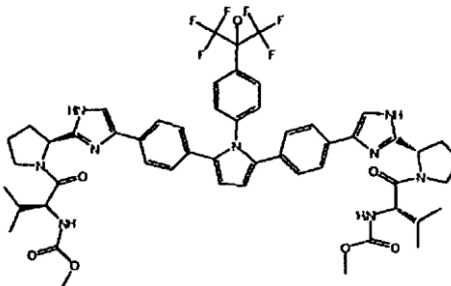
25 Tittelforbindelsen ble dannet som tilleggsprodukt fra eksempel 147. Blandingsproduktene ble rensert ved kromatografi på kiselgel eluert med en løsemiddelgradient fra 0-5% metanol i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  for å gi tittelforbindelsen.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  11,68 (d,  $J = 13,5$ , 2H), 7,55-7,39 (m, 5H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,21-6,90 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,83-3,58 (m, 8H), 3,53 (s,

6H), 3,07 (d,  $J = 21,5$ , 2H), 2,20-1,81 (m, 10H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t,  $J = 7,0$ , 6H), 0,90- 0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1087$ .



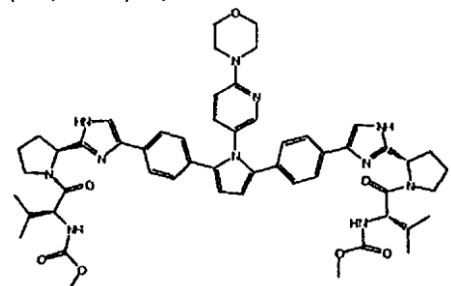
**Eksempel 152: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)fenyl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og 4-(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (36 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,18-11,68 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,41-7,22 (m, 6H), 7,17-6,90 (m, 6H), 6,57-6,44 (m, 2H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,03 (t,  $J = 8,3$ , 2H), 3,86-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,22 (t,  $J = 8,5$ , 1H), 2,18-1,81 (m, 10H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,92-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1003$ .



**Eksempel 153: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-hydroksypropan-2-yl)fenyl]-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og 2-(4-aminofenyl)-1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (45 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  12,08-11,71 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,01-7,37 (m, 8H), 7,33-7,13 (m, 4H), 7,06-6,89 (m, 4H), 6,57-6,47 (m, 2H), 5,03 (d,  $J = 6,8$ , 2H), 4,03 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,77 (d,  $J = 6,2$ , 4H), 3,53 (s, 6H), 2,21 -1,80 (m, 10H), 0,92-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1047$ .



**Eksempel 154: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 154A: 4-(5-Nitropyridin-2-yl)morfolin**

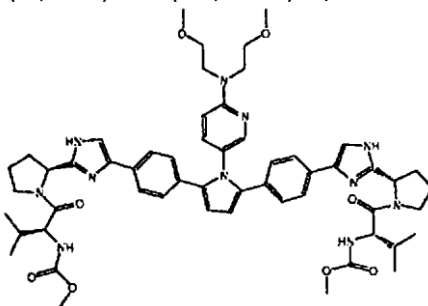
Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 144A i det man brukte morfolin i stedet for piperidin for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 154B: 6-Morfolinopyridin-3-amino**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 154A (12,5, 59,5 mmol) i THF (150 mL) tilsatte man Ra-Ni 2800, vannoppslemming (12,5 g, 212 mmol) i en 500 mL SS trykkolbe. Blandingen ble trykkbelastet (H<sub>2</sub>, 30 psi) og omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Blandingen ble filtrert og deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 154C: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og eksempel 154B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,16-11,69 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,39-7,02 (m, 7H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 2H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,7, 2H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,20-1,82 (m, 10H), 0,94-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 967.

**Eksempel 155: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-[4-[1-(6-[bis(2-metoksyetyl)amino]pyridin-3-yl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amio]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat****Eksempel 155A: N,N-bis(2-Metoksyetyl)-5-nitropyridin-2-amin**

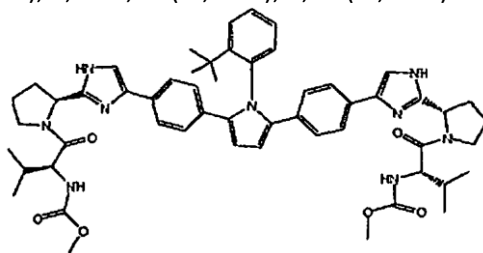
Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 144A i det man brukte bis(2-metoksyetyl)amin i stedet for piperidin for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 155B: N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-bis(2-metoksyetyl)pyridin-2,5-diamin**

Eksempel 155A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 154B for å gi tittelforbindelsen.

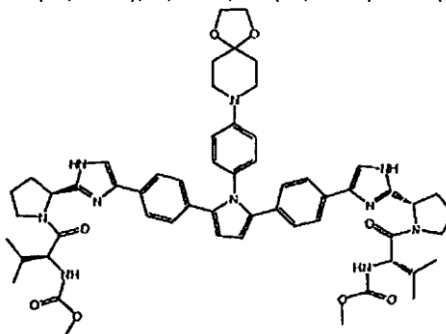
**Eksempel 155C: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-[4-[1-(6-[bis(2-metoksyetyl)amino]pyridin-3-yl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og eksempel 155B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,17-11,67 (m, 2H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,20-7,03 (m, 4H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,52-6,40 (m, 2H), 5,09-5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,2, 2H), 3,84-3,69 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,20-1,84 (m, 10H), 0,84 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013.



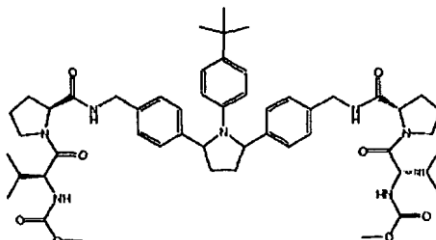
**Eksempel 156: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(2-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og 2-tert-butylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (10 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,07-11,64 (m, 2H), 7,61-7,11 (m, 12H), 7,06-6,93 (m, 4H), 6,65-6,49 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,04 (t, J = 7,2, 2H), 3,82-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,17-1,83 (m, 10H), 0,92-0,77 (m, 21H). MS (ESI; M+H) m/z = 937.



**Eksempel 157: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 138B og 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-yl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (156 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,06-11,65 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,90 (p, 4H), 6,53-6,39 (m, 2H), 5,08-4,98 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,4, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,86-3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,29-3,20 (m, 4H), 2,19-1,83 (m, 10H), 1,73-1,64 (m, 4H), 0,93-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1022.



**Eksempel 158: Dimetyl-([1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylmetandiylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 158A: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzonitril**

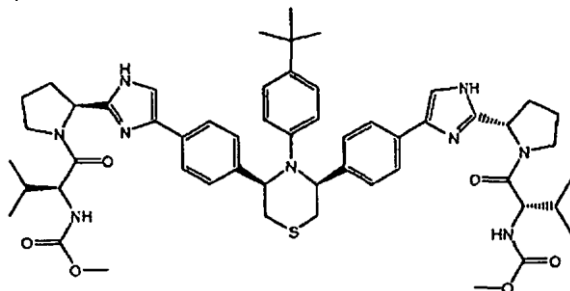
En oppløsning av eksempel 42C (2,0 g, 3,9 mmol) og kobber(1)cyanid (1,047 g, 11,69 mmol) i DMF (19 mL) ble varmet opp i en mikrobølgeovn i 7 timer ved 160°C. Etterpå ble blandingen helt i vann (700 mL), deretter tilsatte man konsentrert ammoniumhydroksid (40 mL), og oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet, og residuet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, EtOAc/heksan) for å gi 1,23 g (78%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 406 (M+H)+.

**Eksempel 158B: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)dimetanamin**

Til en oppløsning av eksempel 158A (0,63 g, 1,554 mmol) i THF (21 mL) tilsatte man litiumaluminiumhydrid (0,236 g, 6,21 mmol) og omrørte deretter ved romtemperatur i 20 min og ved 70°C i 1 time. Blanding ble deretter avkjølt i et isbad og en oppløsning av mettet vandig ammoniumklorid ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med EtOAc, og det organiske sjikt ble ekstrahert med Rochelle's oppløsning. Den organiske oppløsning ble deretter tørket, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 414 (M+H)+.

**Eksempel 158C: Dimetyl-([1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylmetandiylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 158B (45 mg, 0,109 mmol), produktet fra eksempel 37B (62,2 mg, 0,228 mmol) og HATU (91 mg, 0,239 mmol) i DMSO (3 mL) ble tilsatt til Hunig's base (0,095 mL, 0,544 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og diklormetan, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-10% metanol/diklormetan) gav 55 mg (55%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,95 (m, 8H), 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,97 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,70 (m, 2H), 0,65 (m, 12H); MS (ESI) m/z 923 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 159: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)tiomorfolin-3-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 159A: 2,2'-Tiobis(1-(4-bromfenyl)etanon)**

En oppløsning av 2-brom-1-(4-bromfenyl)etanon (27,8 g, 100 mmol) ble løst opp i aceton, og oppløsningen ble avkjølt i et isbad, hvorefter man tilsatte natriumsulfidnonahydrat (12,01 g, 50 mmol) løst opp i vann (100 mL) dråpevis i løpet av et 45 minutters tidsrom. Den dannede oppløsning ble omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur, og det faste stoff som ble dannet under omsetningen ble samlet og deretter vasket med vann deretter etanol og tørket i en vakuuovn for å gi 18,5 g (43%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 159B: 2,2'-Tiobis(1-(4-bromfenyl)etanol)**

Til en oppløsning av eksempel 159A (5,0 g, 11,68 mmol) i etanol (78 mL) tilsatte man natriumborhydrid (0,972 g, 25,7 mmol) porsjonsvis, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. Etterpå ble oppløsningen inndampet, og deretter tilsatte man en oppløsning av 1N vandig saltsyre (100 mL) og ekstraherte med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet til 5,05 g (100%) av et fargeløst fast stoff som tittelforbindelsen.

**Eksempel 159C: N,N'-(2,2'-Tiobis(1-(4-bromfenyl)etan-2,1-diyl))bis(4-tert-butylanilin)**

Til en oppløsning av eksempel 159B (5,05 g, 11,68 mmol) i THF (145 mL) og diklormetan (145 mL) tilsatte man trietylamin (4,86 mL, 35,1 mmol), og blandingen ble avkjølt i et isbad. Til denne oppløsningen tilsatte man metansulfonylchlorid (2,276 mL, 29,2 mmol) dråpevis, fulgt av omrøring ved 0°C i ytterligere 30 min fulgt av inndamping ved romtemperatur til et residuum. Det dannede residuum ble løst opp i DMF (39 mL) fulgt av tilsetning av 4-tert-butylanilin (18,62 mL, 117 mmol), og blandingen varmet opp til 50°C i 5 timer. Etterpå tilsatte man 1N vandig saltsyre fulgt av ekstrahering med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-30% EtOAc/heksan) gav 2,67g (42%) av tittelforbindelsen.

**Eksempel 159D: 3,5-Bis(4-bromfenyl)-4-(4-tert-butylfenyl)tiomorfolin**

Til en oppløsning av eksempel 159C (350 mg, 0,504 mmol) i toluen (5 mL) tilsatte man silikagel (1,0 g) som var blitt dehydrert ved oppvarming ved 180°C i en vakuuovn i 3 timer og trifluormetansulfonsyre (0,045 mL, 0,504 mmol) og varmet opp til 100°C i 3 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur, tilsatte man diklormetan, og silikagelen ble fjernet ved filtrering og oppløsningen

ekstrahert med halv-mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi 220 mg (80%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 546 (M+H)+.

**Eksempel 159E: 4-(4-tert-Butylfenyl)-3,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)tiomorfolin**

Produktet fra eksempel 159D (200 mg, 0,367 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 42D for å gi 105 mg (45%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 640 (M+H)+.

**Eksempel 159F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-tert-butylfenyl)tiomorfolin-3,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

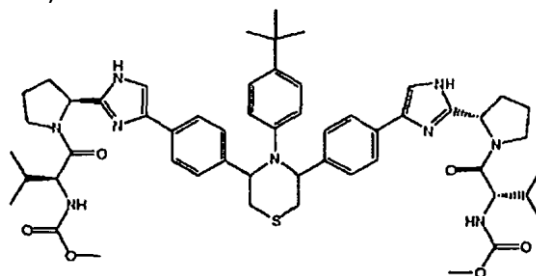
Produktet fra eksempel 159E (190 mg, 0,297 mmol) og produktet fra eksempel 26D (282 mg, 0,891 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 42E for å gi 110 mg (43%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 859 (M+H)+.

**Eksempel 159G: 4-(4-tert-Butylfenyl)-3,5-bis(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)tiomorfolin**

Til produktet fra eksempel 159F (110 mg, 0,128 mmol) tilsatte man dimetoksyetan (5 mL) og en oppløsning av 4N saltsyre i dioksan (5 mL), og den dannede oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble deretter fjernet under vakuum, og det dannede residuum ble fortynt med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensset ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 12 mg (14%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 658 (M+H)+.

**Eksempel 159H: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((3S,5R)-4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)tiomorfolin-3-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

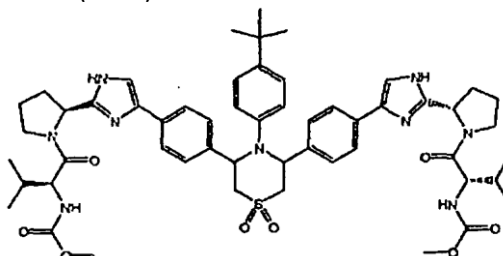
Produktet fra eksempel 159G (10 mg, 0,015 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (5,86 mg, 0,033 mmol) og HATU (12,71 mg, 0,033 mmol) i DMSO (0,5 mL) ble tilsatt til Hunig's base (0,013 mL, 0,076 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og diklormetan, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble gjenoppløst i metanol (5 mL), deretter tilsatte man kaliumkarbonat (50 mg) omrørte deretter ved romtemperatur i 20 min. De faste stoffer ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet og rensset ved kromatografi (silikagel, 0-10% metanol/diklormetan) for å gi 7 mg (47%) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 6,85 (m, 4H), 5,02 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,82 (m, 12H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)+.



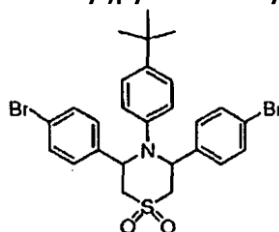


**Eksempel 160:** Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((3S,5S)-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)tiomorfolin-3-yl]-  
 fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-  
 (4-{4-((3*R*,5*R*)-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-  
 5 **metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)tiomorfolin-3-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 159E (100 mg, 0,156 mmol), produktet fra eksempel 126G (146 mg, 0,391 mmol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II)-diklormetan-addukt (25,5 mg, 0,031 mmol) i en blanding av toluen (3 mL), etanol (3 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonatoppløsning (0,469 mL, 4,69 mmol) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, og varmet deretter opp til 80°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og vann (20 mL) tilsatt. Deretter ekstraherte man med diklormetan (50 mL), tørket deretter og inndampet, og residuet ble rensert ved reversfase-kromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 8,5 mg (6%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm  
 10 11,70 (bs, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,46 (d, *J*=8,7 Hz, 2H),  
 15 5,38 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,12 (s, 9H), 0,86 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 973 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 161:** Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 20 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-1,1-  
 dioksidotiomorfolin-3-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat

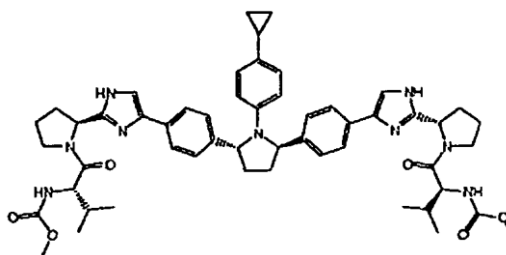


**Eksempel 161 A:** 3,5-bis(4-Bromfenyl)-4-(4-*tert*-butylfenyl)tiomorfolin-1,1-dioksid(ACD v12)

En oppløsning av eksempel 159D (850 mg, 1,56 mmol) i en blanding av aceton (15 mL), vann (5 mL) og THF (5 mL) ble tilsatt en oppløsning av osmiumtetroksid (2,5% i *tert*-butanol, 0,587 mL, 0,047 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Oppløsningen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc, og det organiske ekstrakt tørket, filtrert og inndampet for å gi 900 mg (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) *m/z* 578 (M+H)<sup>+</sup>.

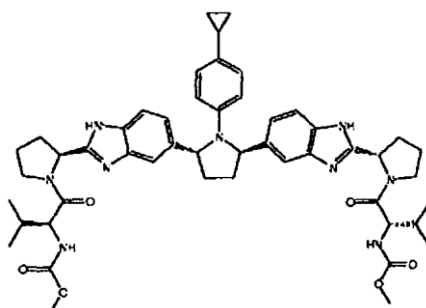
**Eksempel 161B:** Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 30 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-1,1-  
 dioksidotiomorfolin-3-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat

Eksempel 161A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 42D, 42E, 159G og 159H for å gi tittelforbindelsen som en blanding av *trans*-stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,73 (bs, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 5,48 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 6H), 3,52 (s, 6H), 2,11 (m, 4H), 1,92 (m, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,92 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 1005 (M+H)<sup>+</sup>.



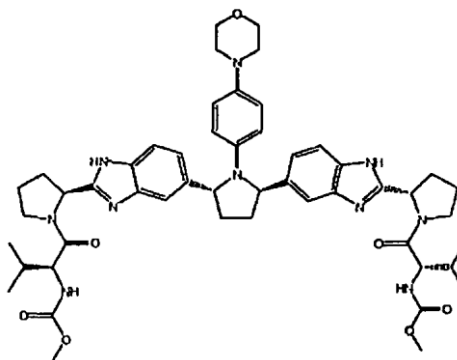
**Eksempel 162: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

- 5 Produktet fra eksempel 95B ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (85/10/5). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerene som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,33-0,43 (m, 2H) 0,65-0,72 (m, 2H) 0,79-0,91 (m, 12H) 1,56-1,64 (m, 1H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,84-2,03 (m, 6H) 2,06-2,19 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,73-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,89, 3,09 Hz, 2H) 5,14-5,23 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,60-6,67 (m, 2H) 7,09-7,31 (m, 6H) 7,34-7,68 (m, 6H) 11,62-12,11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,6 (M+H).



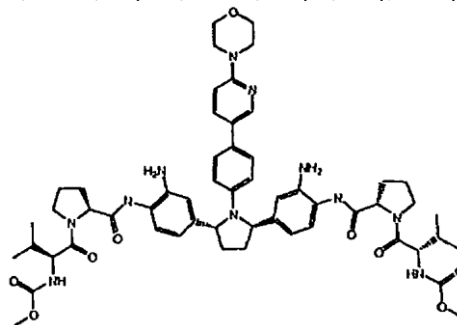
- 15 **Eksempel 163: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

- Eksempel 109C og 4-cyklopropylanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksempel 113A (cycliseringsomsetningen ble utført ved romtemperatur over natten), 113B, 113C, 28I (omsetning utført ved 50°C i 3 timer), 28J og 66E for å gi tittelforbindelsen (122 mg) som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,32-0,39 (m, 2H) 0,63-0,69 (m, 2H) 0,77-0,90 (m, 12H) 1,53-1,61 (m, 1H) 1,66-1,74 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 8H) 2,14-2,23 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,87 (m, 4H) 4,00-4,07 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,31-5,39 (m, 2H) 6,22 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,57-6,65 (m, 2H) 7,00-7,07 (m, 2H) 7,16-7,32 (m, 4H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,97-12,27 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 872,5 (M+H)+.



**Eksempel 164: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Eksempel 109C og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 113A (cykliseringsomsetningen ble utført ved romtemperatur over natten), 113B, 113C, 28I  
 5 (omsetning utført ved 50°C i 2 timer), 28J og 28K for å gi tittelforbindelsen (100 mg) som et fast stoff. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,87-2,03 (m, 8H) 2,15-2,22 (m, 4H) 2,72-2,78 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,57-3,62 (m, 4H) 3,78-3,86 (m, 4H) 4,00-4,12 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,30-5,37 (m, 2H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,52-6,59 (m, 2H) 7,05 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,18-7,32 (m, 4H)  
 10 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,91-12,28 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 917,5 (M+H)+.



**Eksempel 165: Dimetyl-(((2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis-((2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat**

**Eksempel 165A: (2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)-1-(4-jodfenyl)pyrrolidin**

Eksempel 109C (3,34 g, 6,0 mmol) og 4-jodanilin (7,88 g, 36,0 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra eksempel 113A og reaksjonen fikk fremskri i 4 dager ved romtemperatur for å gi tittelforbindelsen (2,01 g, 57%) som et gult fast stoff.

**Eksempel 165B: 4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)-morfolin**

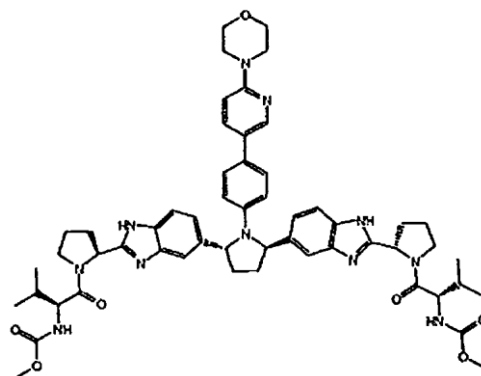
Produktet fra 165A (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,929 g, 3,20 mmol), kaliumfosfat (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladiu(0) (0,029 g, 0,032 mmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamant (0,028 g, 0,096 mmol) ble slått sammen i THF (18 mL)/vann (6 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettett natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med metylacetat/heksan (20% til 40%) for å gi tittelforbindelsen (1,01 g, 51%) som et fast stoff.

**Eksempel 165C: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))-bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Produktet fra eksempel 165B (683 mg, 1,10 mmol), produktet fra eksempel 116C (895 mg, 3,30 mmol), cesiumkarbonat (1004 mg, 3,08 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (60,4 mg, 0,066 mmol) og (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(difenylfosfin) (115 mg, 0,198 mmol) ble slått sammen i dioksan (15 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 100°C i 3 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettett natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (631 mg, 53%) som et fast stoff.

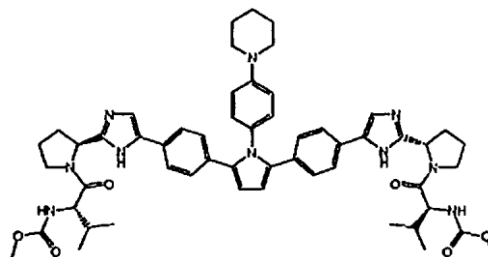
**Eksempel 165D: Dimetyl-(((2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)-bis{(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-]-oksobutan-1,2-diyl))-biskarbamat**

Produktet fra eksempel 165C (628 mg, 0,576 mmol) og Ra-Ni 2800 (628 mg) ble slått sammen i THF (40 mL). Blandingen ble hydrogenert ved 30psi i 4 timer. Blandingen ble filtrert og filtratet ble inndampet. Residuet ble rensed ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (2% til 5%) for å gi tittelforbindelsen (590 g, 99%) som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,62-1,69 (m, 2H) 1,82-2,04 (m, 8H) 2,10-2,20 (m, 2H) 2,52-2,56 (m, 2H) 3,37-3,41 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,62 (m, 2H) 3,65-3,70 (m, 4H) 3,78-3,85 (m, 2H) 3,98-4,07 (m, 2H) 4,36-4,44 (m, 2H) 4,87 (s, 4H) 5,06 (d, J=6,32 Hz, 2H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,42 (d, J=8,02 Hz, 2H) 6,57 (d, J=1,19 Hz, 2H) 6,78 (d, J=8,89 Hz, 1H) 6,96 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,68 (dd, J=8,78, 2,49 Hz, 1H) 8,27 (d, J=2,49Hz, 1H) 9,24 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 1030,6 (M+H)+.



**Eksempel 166: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamot**

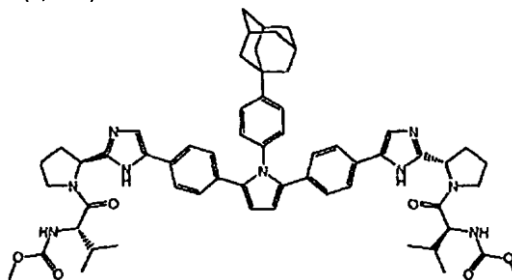
Produktet fra eksempel 165D (520 g, 0,505 mmol) og eddiksyre (0,087 mL, 1,514 mmol) ble slått sammen i toluen (10 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C i 4 timer. Løsemidlet ble inndampet og residuet ble rensed ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (2% til 5%) for å gi tittelforbindelsen (309 mg, 62%) som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,73-0,90 (m, 12H) 1,70-1,76 (m, 2H) 1,84-2,05 (m, 8H) 2,14-2,21 (m, 2H) 2,55-2,60 (m, 2H) 3,34-3,39 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,62-3,69 (m, 4H) 3,75-3,87 (m, 4H) 4,02-4,08 (m, 2H) 5,06-5,17 (m, 2H) 5,40-5,47 (m, 2H) 6,40 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,75 (d, J=8,89 Hz, 1H) 7,02-7,20 (m, 4H) 7,25 (s, 1H) 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2H) 7,34 (s, 1H) 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,60 (d, J=8,60 Hz, 1H) 8,21 (s, 1H) 11,96-12,11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 994,5 (M+H)+.



**Eksempel 167: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(piperidin-1-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamot**

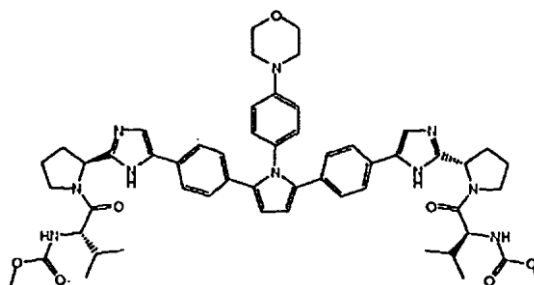
Eksempel 26E og d-piperidinoanilin (Maybridge) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (106 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,83 (d, J=6,73 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,73 Hz, 6H) 1,50-1,62 (m, 6H) 1,90-2,15

(m, 10H) 3,13 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,77 (m, 4H) 4,04 (m, 2H) 5,04 (m, 2H) 6,47 (m, 2H) 6,80-7,35 (m, 10H) 7,42 (m, 2H) 7,53 (m, 4H) 11,73 (s, 2H).



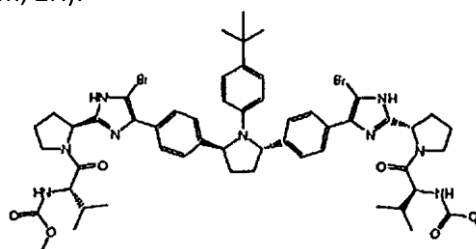
5 **Eksempel 168: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(tricyklo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 26E og 4-(1-adamantanyl)anilin hydroklorid (Enamine) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (320 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-D<sub>4</sub>) δ 0,91 (m, 12H) 1,75-2,35 (m, 25H) 3,64 (s, 6H) 3,84 (m, 2H) 4,00 (m, 2H) 4,20 (m, 2H) 5,12 (m, 2H) 6,48 (s, 2H) 7,02 (m, 6H) 7,31 (m, 4H) 7,46 (m, 6H) 7,72 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,82 (d, J=8,24 Hz, 1H).



15 **Eksempel 169: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 26E og 4-morfolinoanilin (Aldrich) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (133 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,83 (d, J=6,83 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6H) 1,88-2,17 (m, 10H) 3,11 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,80 (m, 8H) 3,97-4,08 (m, 2H) 5,04 (m, 2H) 6,41-6,51 (m, 2H) 6,84-7,35 (m, 10H) 6,93-7,02 (m, 6H) 11,71-12,03 (m, 2H).

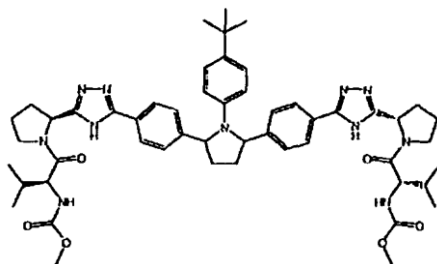


25 **Eksempel 170: Metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[5-brom-4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{5-brom-2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Til en oppløsning av eksempel 44 (0,100 g, 0,106 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) ved romtemperatur tilsatte man N-bromsuksinimid (0,019 mL, 0,223 mmol). Etter 15 min, ble reaksjonsblandingen vasket med mettet NaHCO<sub>3</sub> og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi (1% gradientluering fra 0% til 4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 12 g-kolonne) for å gi 60 mg (51%) av tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,8 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,56 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,72-1,75 (m, 2H) 1,87-1,98 (m, 7H) 2,10-2,15 (m, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,75 (m, 4H) 4,00-4,06 (m, 2H) 4,96-5,00 (m, 2H) 5,27-

30

5,35 (m, 2H) 6,24 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,97 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,24-7,35 (m, 6H) 7,60-7,65 (m, 4H) 12,41 (m, 2H).



**Eksempel 171: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 171 A: Dimetyl-4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzoat**

En blanding av eksempel 42C (0,5 g, 0,974 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,407 mL, 2,92 mmol) og [1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (71,3 mg, 0,097 mmol) i metanol (20 mL) ble underkastet en atmosfære av kullmonoksidgass (60 psi) i 24 timer ved 100°C. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 25% EtOAc i heksan) gav 396 mg (86%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 171B: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzohydrazid**

En blanding av eksempel 171A (350 mg, 0,742 mmol) og hydrazin (0,140 mL, 4,45 mmol) i metanol (10 mL) ble tilbakeløpsbehandlet i 72 timer. Blandingen ble inndampet for å gi 350 mg av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 171C: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(4H-1,2,4-triazol-5,3-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat**

En blanding av eksempel 171B (105 mg, 0,223 mmol), (S)-1-N-Boc-2-cyano-pyrrolidin (175 mg, 0,891 mmol) og K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,23 mg, 0,067 mmol) i n-butanol (0,5 mL) ble varmet opp til 150°C i 90 min i en mikrobølgeovn. Blandingen ble fortynt med EtOAc og deretter vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 90% EtOAc i heksan) gav 59 mg (32%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 829 (M+H)<sup>+</sup>.

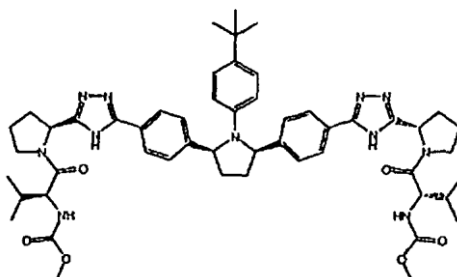
**Eksempel 171D: (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(3-((S)-pyrrolidin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol)pentahydroklorid**

En blanding av eksempel 171C (59 mg, 0,071 mmol) i 4M HCl/dioksan (2 mL) fikk stå under omrøring i én time. Blandingen ble inndampet for å gi 58 mg (100%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 628 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 171E: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

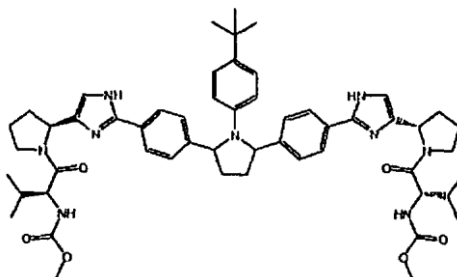
En blanding av eksempel 171D (58 mg, 0,071 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsørsyre (25 mg, 0,142 mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (30 mg, 0,157 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (24 mg, 0,157 mmol) og N-metylmorfolin (78 mL, 0,712 mmol) i DMF (1 mL) fikk stå under omrøring over natten. Blandingen ble fortynt med EtOAc. Det

organiske ble deretter vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Forbindelsen ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi både tittelforbindelsen fra eksempel 171 (24 mg, 70%) som eluerte først (trans-isomerer), og tittelforbindelsen fra eksempel 172, som eluerte som andre forbindelse (cis-isomer). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,27 (d, J=6,72 Hz, 2H), 0,71 (dd, J=6,61, 2,49 Hz, 2H), 0,78-0,95 (m, 9H), 1,03 (d, J=6,07 Hz, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,82-2,30 (m, 10H), 3,52 (s, 6H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,71-3,92 (m, 3H), 4,00-4,16 (m, 2H), 5,07-5,15 (m, 1H), 5,25-5,34 (m, 2H), 5,65 (d, J=4,88 Hz, 1H), 6,21 (dd, J=8,73, 3,20 Hz, 2H), 6,94 (dd, J=8,78, 2,82 Hz, 2H), 7,16-7,46 (m, 6H), 7,83-7,92 (m, 4H), 14,01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 943 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 172: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-((2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Tittelforbindelsen, eksempel 172, var den andre forbindelse som ble eluert som beskrevet i prosedyrene for eksempel 171E. Prosedyren gav 21 mg (61%) av tittelforbindelsen (cis-isomer). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,27 (d, J=6,29 Hz, 2H), 0,71 (d, J=6,61 Hz, 2H), 0,81-0,96 (m, 9H), 1,03 (d, J=6,07 Hz, 12H), 1,12 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,82-2,30 (m, 12H), 3,52 (s, 6H), 3,72-3,91 (m, 4H), 4,03-4,17 (m, 2H), 4,33 (d, J=4,23 Hz, 1H), 4,73-4,83 (m, 2H), 5,09-5,18 (m, 2H), 6,33 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,03 (dd, J=8,78, 3,04 Hz, 2H), 7,29 (d, J=7,70 Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 4H), 7,92-8,01 (m, 4H), 13,84 (s, 2H); MS (ESI) m/z 943 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 173: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(2-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(2-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 173A: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzonitril**

En blanding av eksempel 42C (1,0 g, 1,948 mmol) og CuCN (523 mg, 5,84 mmol) i dimetylformamid (9,5 mL) ble varmet opp til 160°C i 4,5 timer i en mikrobølgeovn. Blandingen ble helt i en dimetylamin/H<sub>2</sub>O-blanding (1/10) og ekstrahert med EtOAc (3 x 150 mL). De sammenslåtte organiske stoffer ble vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 20% EtOAc i heksan) gav 395 mg (50%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 173B: Dimetyl-4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzimidat**

Gjennom en blanding av eksempel 173A (0,5 g, 1,233 mmol) i vannfritt MeOH (12 mL) ved 0°C boblet man et overskudd HCl (g) i 45 min. Blandingen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer og deretter inndampet for å gi tittelforbindelsen.

5 **Eksempel 173C: 4,4'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzimidamid**

Gjennom en blanding av eksempel 173B (0,579 g, 1,233 mmol) i vannfritt MeOH (12 mL) ved 0°C boblet man et overskudd NH<sub>3</sub> (g) i 45 min. Blandingen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer og deretter inndampet og underkastet rensing via kromatografi (C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-isomerer; cis-isomeren ble kastet. MS (ESI) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Eksempel 173D: Metyl-(S)-1-((S)-2-(2-diazoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbammat**

En blanding av eksempel 37B (100 mg, 0,367 mmol) og Et<sub>3</sub>N (154 mL, 1,102 mmol) i tetrahydrofuran (4 mL) ved 0°C ble tilsatt isobutylklorformiat (50 mL, 0,386 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 min fulgt av tilsetning av et overskudd diazometan i Et<sub>2</sub>O. Blandingen fikk langsomt anta omgivelsestemperatur i løpet av 3 timer. Blandingen ble deretter inndampet og fortynnet med EtOAc. Det organiske ble deretter vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> og saltvann. Det organiske ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 100% EtOAc) gav 82 mg (75%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>.

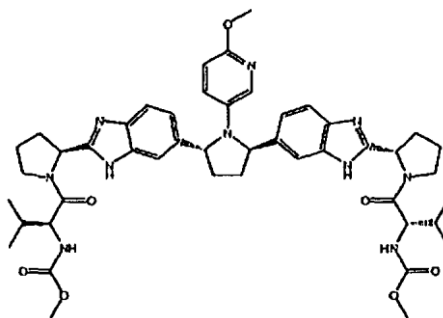
20 **Eksempel 173E: Metyl (S)-1-((S)-2-(2-bromacetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbammat**

En blanding av eksempel 173D (70 mg, 0,236 mmol) i HOAc (0,6 mL) ved omgivelsestemperatur ble tilsatte 48% HBr (80 mL, 0,709 mmol). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Blandingen ble helt i is/H<sub>2</sub>O og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL). Det organiske ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi 63 mg (76%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Eksempel 173F: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(2-{4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(2-{4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

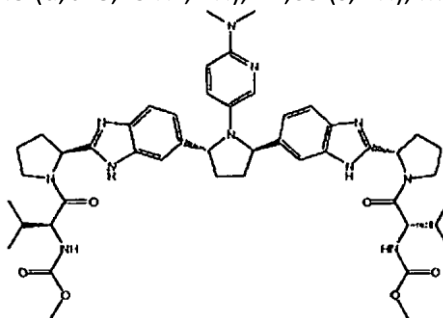
En blanding av eksempel 173E (59,6 mg, 0,171 mmol), Eksempel 173C (25 mg, 0,057 mmol) og K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 mg, 0,470 mmol) i tetrahydrofuran (1 mL) ble tilbakeløpsbehandlet i 4 timer. Blandingen ble fortynnet med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann. Det organiske ble deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Forbindelsen ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi 4,5 mg (6,7%) av tittelforbindelsen eksempel 173 (trans-isomerer). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,89 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,68-1,74 (m, 4H), 1,88-2,04 (m, 8H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,04 (t, *J*=8,19 Hz, 2H), 5,07 (t, *J*=4,61 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,21 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,93 (d, *J*=8,67 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*=8,13 Hz, 4H), 7,78 (d, *J*=8,13 Hz, 4H), 7,82 (d, *J*=7,70 Hz, 2H), 12,11-12,20 (m, 2H). MS (ESI) m/z 941 (M+H)<sup>+</sup>.





**Eksempel 174: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-1-(6-metoksyppyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

- 5 Eksempel 109C og 6-metoksyppyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 113A (diklormetan brukt som løsemiddel og cyclisering utført ved romtemperatur over natten), 165C, 113C og 166 for å gi tittelforbindelsen som ble rensert ved HPLC på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient fra 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. for å gi 27 mg av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,86 (m, 12H),  
 10 1,69-1,76 (m, 2H), 1,84-2,04 (m, 4H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H), 5,08-5,16 (m, 2H), 5,31-5,41 (m, 2 H), 6,36-6,45 (m, 2H), 6,74 (dd, J=9,00, 3,04 Hz, 2H), 7,05 (t, J=8,57 Hz, 2H), 7,15-7,24 (m, J=17,02 Hz, 3H), 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1H), 12,03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 864 (M+H)<sup>+</sup>.



- 15 **Eksempel 175: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

**Eksempel 175A: N,N-Dimetyl-5-nitropyridin-2-amin**

- 20 En blanding av 2-klor-5-nitropyridin (5,0 g, 31,5 mmol) og 40% oppløsning av dimetylamin (10,66 g, 95 mmol) i etanol (40 mL) ble varmet opp til 75°C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 mL) og saltvann. Det organiske ble tørket (MgSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi 5,27 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 168 (M+H)<sup>+</sup>.

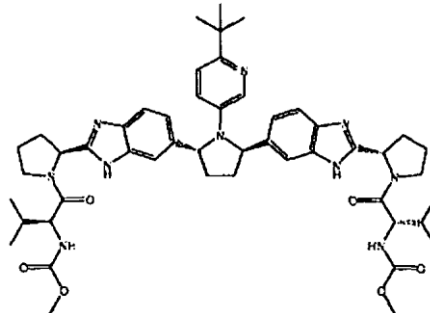
**Eksempel 175B: N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-Dimetylpyridin-2,5-diamin**

- 25 En blanding av eksempel 175A (5,27 g, 31,5 mmol) og Raney-nikkel (5,27 g, 90 mmol) i tetrahydrofuran (60 mL) ble underkastet en atmosfære (30 psi) av hydrogengass i 2 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble filtrert og inndampet for å gi 4,3 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 138 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 **Eksempel 175C: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-)-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

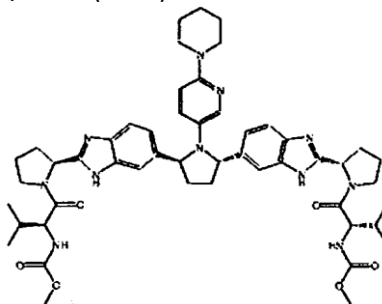
Eksempel 175B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene som det vises til eller beskrives i eksempel 174 for å gi tittelforbindelsen (8,5 mg). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,86 (m, 12H), 1,71 (d, J=4,99 Hz, 2H), 1,86-2,05 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,70 (s, 6H),

3,16 (s, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H), 5,09-5,18 (m, 2H), 5,33 (d, J=5,53 Hz, 2H), 6,33 (d, J=9,00 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=9,05, 2,98 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,70 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,34-7,48 (m, 2H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 877 (M+H)<sup>+</sup>.



5 **Eksempel 176: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(6-tert-butylpyridin-3-yl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

6-tert-Butylpyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene som det vises til eller beskrives i eksempel 174 for å gi tittelforbindelsen (62,5 mg) av tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,88 (m, 12H), 1,08 (s, 9H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,83-2,04 (m, 7H), 2,12-2,23 (m, 4H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,16 (d, J=5,20 Hz, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,00-4,11 (m, 3H), 5,08-5,16 (m, 2H), 5,37-5,46 (m, 2H), 6,54-6,61 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,08 (t, J=9,00 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J=3,25 Hz, 1H), 12,04 (d, J=27,76 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 890 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Eksempel 177: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2S,5S)-5-[2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyrimidin-3-yl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 177A: 5-((2S,5S)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin (1R,4R)-1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol (fremstilt ved bruk av (S)-(+)-alfa,alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol og fremgangsmåten fra eksempel 109C) (0,60 g, 1,5 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 182A for å gi tittelforbindelsen (0,41 g, 50%).**

20 **Eksempel 177B: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

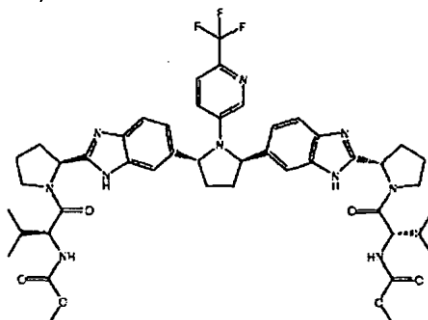
25 Produktet fra eksempel 177A (0,20 g, 0,369 mmol) ble slått sammen med produktet fra eksempel 116C (0,30 g, 1,11 mmol), cesiumkarbonat (0,336 g, 1,03 mmol), Xantphos (38 mg, 0,066 mmol) og tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium (20,3 mg, 0,022 mmol). Vannfritt 1,4-dioksan (3,7 mL) ble tilsatt, og man boblet N<sub>2</sub>-gass gjennom blandingen i 15 min. Den dannede blanding ble omrørt i et forseglet rør ved 100°C i 2 h. Blanding ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble vasket med saltvann, tørket (NaSO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi to ganger (silikagel, 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gav tittelforbindelsen (235 mg, 60%).

**Eksempel 177C: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 177B (237 mg, 0,234 mmol) i etanol (1,2 mL) og tetrahydrofuran (1,2 mL) tilsatte man platin(IV)-oksid (13,29 mg, 0,059 mmol). Blandingen ble plassert under en hydrogen atmosfære i omtrent 1 time. Blandingen ble filtrert over celitt under vasking med metanol, og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gav tittelforbindelsen (186 mg, 84%).

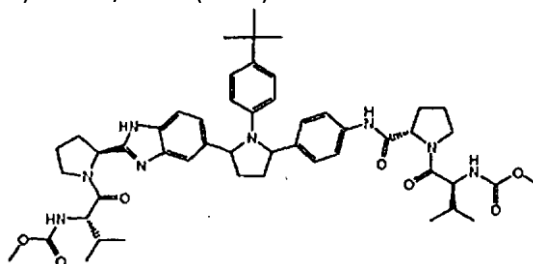
**Eksempel 177D: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(6-((2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamate**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 177C (113 mg, 0,119 mmol) i toluen (1,2 mL) tilsatte man eddiksyre (34 mL, 0,593 mmol) og 3A molekylsil. Blandingen ble varmet opp til 60°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Råproduktet ble rensert ved reversfase-HPLC (C18) ved bruk av en løsemiddelgradient fra 10-90% CH<sub>3</sub>CN i vann (0,1% TFA). Fraksjoner som inneholdt det ønskede produkt ble slått sammen og inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det organiske sjikt ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (9 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,85 (m, 7H), 0,87 (dd, *J*=6,7, 3,0 Hz, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,72 (s, 2H), 1,97 (s, 5H), 2,18 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,53 (d, *J*=1,5 Hz, 6H), 3,81 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,48 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 12,06 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 916 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 178: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamate**

Eksempel 109C og 5-amino-2-(trifluormetyl)pyridin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 182A, 177B, 177C, og 177D for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,79-0,89 (m, 15H), 1,51 (s, 4H), 1,97 (s, 6H), 2,19 (s, 5H), 3,50-3,58 (m, 7H), 3,82 (s, 4H), 3,99-4,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,89-6,98 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,36 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 11,94 (d, *J*=12,9 Hz, 2H). MS *m/z* 901 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 179: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid og**

***N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(2-[(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid**

**Eksempel 179A: 1-(4-Klor-3-nitrofenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

Til en blanding av sinkklorid (39,1 g, 287 mmol) i benzen (215 mL) tilsatte man dietylamin (22,24 mL, 215 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (20,57 mL, 215 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 h, og 2-brom-1-(4-nitrofenyl)etanon (35,0 g, 143 mmol) og 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (42,9 g, 215 mmol) ble tilsatt i én porsjon. Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Man tilsatte 5% vandig H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL) og omrørt kraftig for å indusere felning. Det dannede faste stoff ble samlet ved filtrering og vasket suksessivt med benzen, vann, metanol og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det faste stoff ble tørket under vakuu for å gi tittelforbindelsen.

**Eksempel 179B: 1-(4-Klor-3-nitrofenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 179A (10,0 g, 27,6 mmol) i EtOH (220 mL) tilsatte man natriumborhydrid (2,190 g, 57,9 mmol) i flere porsjoner i løpet av 1 h. Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h, filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuu. Residuet ble løst opp i EtOAc og vasket ved 1N vandig HCl. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu for å gi tittelforbindelsen (9,29 g, 92%)

**Eksempel 179C: 1-(4-*tert*-Butylfenyl)-2-(4-klor-3-nitrofenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 179B (9,29 g, 25,3 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) ved 0°C tilsatte man trietylamin (10,53 mL, 76 mmol), fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylklorid (4,93 mL, 63,3 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 2 h og deretter inndampet under vakuu. Det dannede faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (70 mL), 4-*tert*-butylanilin (40,4 mL, 253 mmol) ble tilsatt, og den dannede blanding ble omrørt ved 50°C i 1 h. Den dannede blanding ble avkjølt til romtemperatur og helt i iskaldt 1N vandig HCl (500 mL) for å gi en gul felning. Felningen ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (13,2 g).

**Eksempel 179D: 4-(1-(4-*tert*-Butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-2-yl)-*N*-(4-metoksybenzyl)-2-nitroanilin**

Produktet fra eksempel 179C (13,2 g, 27,5 mmol) og 4-metoksybenzylamin (18 mL, 139 mmol) ble slått sammen og omrørt ved 145°C i 1,5 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og man tilsatte CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den dannede felning ble avfiltrert, og filtratet ble vasket suksessivt med 1N vandig HCl og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 31%).

**Eksempel 179E: 4-(5-(4-Aminofenyl)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-*N*1-(4-metoksybenzyl)-benzen-1,2-diamin**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 179D (2,74 g, 4,72 mmol) i EtOH (25 mL) og THF (25 mL) tilsatte man platin(IV)-oksid (0,5 g, 2,2 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur under 1 atm H<sub>2</sub> over natten. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og vasket med metanol, og filtratet ble inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-45% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,74 g, 71%).

**Eksempel 179F: (2*S*)-*tert*-Butyl-2-(4-(5-(3-(*S*)-1-(*tert*-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksamido)-4-(4-metoksybenzylamino)fenyl)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)-pyrrolidin-1-karboksylat**

Til en blanding av produktet fra eksempel 179E (1,74 g, 3,33 mmol), (*S*)-1-(*tert*-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylysyre (1,793 g, 8,33 mmol) og HATU (3,17 g, 8,33 mmol) i DMSO (33 mL) tilsatte man Hunig's base (1,746 mL, 10,00 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og ble fordelt mellom H<sub>2</sub>O og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (2,1 g, 69%).

**Eksempel 179G: (2S)-tert-Butyl-2-(4-(5-(4-amino-3-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksamido)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 179F (1,06 g, 1,16 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) og H<sub>2</sub>O (2 mL) tilsatte man 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinin (DDQ) (0,316 g, 1,393 mmol) i flere porsjoner.

- 5 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 min og ble vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,53 g, 57%).

10 **Eksempel 179H: (2S)-tert-Butyl-2-(4-{5-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl}fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat**

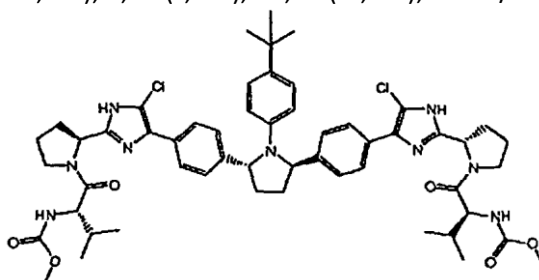
En oppløsning av produktet fra eksempel 179G (0,526 g, 0,662 mmol) i eddiksyre (4,73 mL, 83 mmol) ble omrørt ved 65°C i 1 h. Den dannede blanding ble fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-2,5% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (0,23 g, 45%).

15 **Eksempel 179I: (S)-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-Butylfenyl)-5-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid og (S)-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid**

- 20 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 179H (0,302 g, 0,389 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) tilsatte man TFA (2,5 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og råproduktet ble rensset ved reversfase-HPLC (C18) ved bruk av en løsemiddelgradient fra 10-100% acetonitril i H<sub>2</sub>O (0,1% TFA). Trans-pyrrolidin-isomeren ble eluert før cis-pyrrolidin-isomeren. Fraksjoner som inneholdt trans-isomeren, ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (83 mg, 37%).

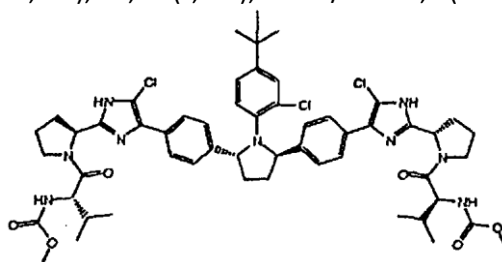
25 **Eksempel 179J: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid**

- 30 Til en blanding av produktet fra eksempel 179I (83 mg, 0,144 mmol), (S)-2-(metoksykarbonyl-amino)-3-metylsmørsyre (63 mg, 0,361 mmol) og HATU (0,137 g, 0,361 mmol) i DMSO (1,5 mL) tilsatte man Hunig's base (0,101 mL, 0,578 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og H<sub>2</sub>O. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-3,5% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (80 mg, 60%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,99 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,81-2,05 (m, 6H), 2,07-2,24 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 6H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,43 (dd, J=8,0, 4,9 Hz, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 5,16-5,25 (m, 1H), 5,26-5,37 (m, 1H), 6,21 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,88-6,97 (m, 2,5H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, J=5,7 Hz, 2,5H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,37 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 0,5H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 0,5H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 12,01 (m, 1H); MS m/z 891,6 (M+H)<sup>+</sup>.



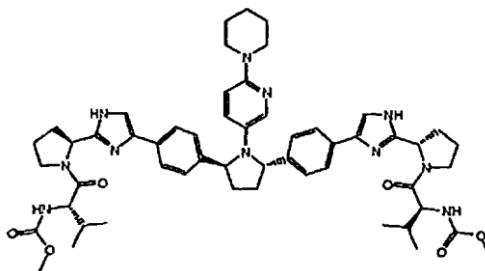
**Eksempel 180: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-klor-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-5-klor-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 43 (114 mg, 0,121 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 mL) tilsatte man N-klorosuksinimid (54 mg, 0,41 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 9 h. Blandingen ble fortynnet ved CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble underkastet reversfase-HPLC (C18) ved bruk av en løsemiddelgradient fra 40%-100% acetonitril i vann (0,1% TFA). Fraksjoner som inneholdt det ønskede produkt ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble rensset på en preparativ TLC-plate under eluering med 3% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (3,5 mg, 3%).  
 1H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,92 (m, 12H), 1,11 (s, 9H), 1,72 (d, J=5,0 Hz, 2H), 1,87-2,04 (m, 6H), 2,05-2,23 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,72-3,82 (m, 2H), 4,04 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,98 (dd, J=6,8, 3,5 Hz, 2H), 5,29 (dd, J=3,5, 2,5 Hz, 2H), 6,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,2 Hz, 4H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 4H), 12,41 (s, 2H); MS m/z 1009,1 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 181: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2-klorfenyl)-5-(4-{5-klor-2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-5-klor-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

Produktet fra eksempel 43 (114 mg, 0,121 mmol) ble underkastet prosedyren beskrevet i eksempel 180 for å gi tittelforbindelsen (4,7 mg, 4%). 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,89 (m, 12H), 1,05 (s, 9H), 1,85-1,97 (m, 10H), 2,04-2,18 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,03 (t, J=8,3 Hz, 2H), 4,95 (dd, J=7,0, 4,0 Hz, 2H), 5,53 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,49 (d, J=7,6 Hz, 4H), 12,34 (s, 2H); MS m/z 1045,1 (M+H)<sup>+</sup>.



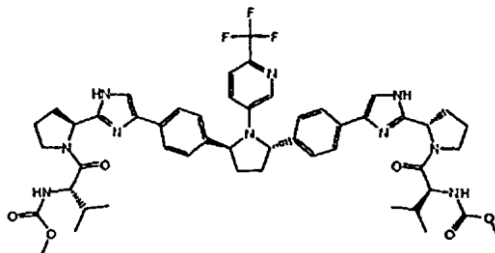
**Eksempel 182: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2S,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 182A: 5-((2S,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin**

Til en suspensjon av produktet fra eksempel 69A (0,50 g, 1,25 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) ved 0°C tilsatte man Et<sub>3</sub>N (0,52 mL, 3,75 mmol), fulgt av metansulfonylchlorid (0,243 mL, 3,12 mmol). Den dannede blanding ble omrørt og 0°C i 90 min og deretter inndampet til tørrhet. Det faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (10 mL), og eksempel 144C (1108 mg, 6,25 mmol) ble tilsatt. Den dannede blanding ble omrørt ved 40°C over natten, og ble fordelt mellom 0,2 N vandig HCl og EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra EtOAc og heksan for å gi tittelforbindelsen (107 mg, 16%).

**Eksempel 182B: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Produktet fra eksempel 182A ble underkastet prosedyrene beskrevet i eksemplene 42D, 42E, 42F og 42G for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,94 (m, 12H), 1,24 (s, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,07-2,20 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,77 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,06 (dd, *J*=6,7, 3,0 Hz, 2H), 5,19 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 6,56-6,63 (m, 1H), 7,15 (d, *J*=8,2 Hz, 4H), 7,21-7,32 (m, 4H), 7,38 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=8,0 Hz, 4H), 11,69 (s, 2H); MS *m/z* = 968,8 (M+H)<sup>+</sup>.



10

**Eksempel 183: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 183A: 5-[(2S,5S)-2,5-bis(4-Bromfenyl)pyrrolidin-1-yl]-2-(trifluormetyl)pyridin**

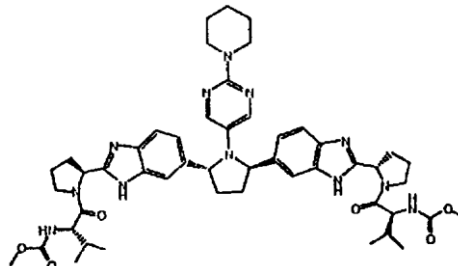
Produktet fra eksempel 69A (1,0 g, 2,5 mmol) ble underkastet prosedyren beskrevet i eksempel 182A, i det man brukte 6-(trifluormetyl)pyridin-3-amin i stedet for eksempel 144C, for å gi tittelforbindelsen (0,13 g, 10%).

**Eksempel 183B: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

20

Produktet fra eksempel 183A ble underkastet prosedyrene beskrevet i eksemplene 42D, 42E, 42F og 42G for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H), 1,84 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 1,96-2,10 (m, 6H), 2,11-2,20 (m, *J*=10,8, 5,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,76-3,91 (m, 4H), 4,10 (t, *J*=7,9 Hz, 2H), 5,11 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 5,56 (d, *J*=5 Hz, 2H), 6,74 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=7,8 Hz, 4H), 7,44-7,48 (m, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 4H), 7,76 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 14,50 (s, 2H); MS *m/z* 953,6 (M+H)<sup>+</sup>.

25



30

**Eksempel 184: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1-[2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 184A: 2-(Piperidin-1-yl)pyrimidin-5-amin**

Til en suspensjon av 2-klor-5-nitropyrimidin (1,5 g, 9,40 mmol) i EtOH (15 mL) tilsatte man piperidin (2,79 mL, 28,2 mmol), og den dannede blanding ble tilbakeløpsbehandlet i 2 h. Den avkjølte blanding ble inndampet under vakuüm, og residuet ble fordelt mellom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuüm for å gi et fast stoff (1,65 g, 84%). Det faste stoff ble plassert i en 250 mL trykkelbe av rustfritt stål og løst opp i THF (20 mL). Raney-Ni 2800 i vann-oppslemming (1,650 g, 28,1 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved

35

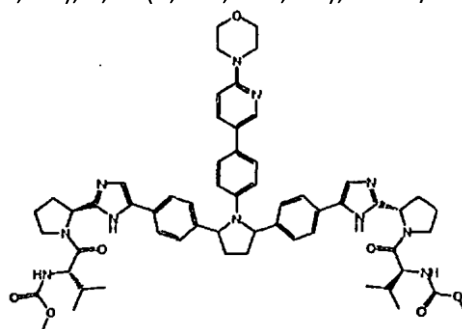
romtemperatur i 2 h under H<sub>2</sub>-gass ved et trykk på 30 psi. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet under vakuüm for å gi tittelforbindelsen (1,4 g, 99%).

**Eksempel 184B: 5-((2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyrimidin**

5 Produktet fra eksempel 109C (1,09 g, 2,72 mmol) ble underkastet betingelsene som ble beskrevet i eksempel 182A, i det man brukte eksempel 184A i stedet for eksempel 144C, for å gi tittelforbindelsen (0,59 g, 40%).

**Eksempel 184C: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-1-[2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbam**

10 Produktet fra eksempel 184B ble underkastet prosedyrene beskrevet i eksemplene 177B, 177C og 177D for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,71-0,91 (m, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,32-1,41 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,82 (d, *J*=5,1 Hz, 2H), 1,92-2,26 (m, 12H), 3,86 (s, 6H), 4,12 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,20 (dd, *J*=8,0, 5,2 Hz, 2H), 5,54 (d, *J*=6,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 2H); MS *m/z* 917,5 (M+H)<sup>+</sup>.



15 **Eksempel 185: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-{4-((2S,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-ylfenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbam**  
 20 **at og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-{4-((2R,5R)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbam**

**Eksempel 185A: 2,5-bis(4-Bromfenyl)-1-(4-jodfenyl)pyrrolidin**

25 Produktet fra eksempel 42B (1,39 g, 2,499 mmol) i DMF (6,25 mL) ble behandlet med 4-jodanilin (Aldrich, 4,38 g, 19,99 mmol), varmet opp til 40-50°C i to timer, avkjølt og fortynnet i EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket 3 X 50 mL med 1 M HCl, med vann og med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en ISCO 40 g silikapatron under eluering med 0-20% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et brunt skum som en blanding av stereoisomerer (0,96 g, 66 %). MS (ESI) *m/z* 584 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 185B: 4-(5-(4-(2,5-bis(4-Bromfenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)morfolin**

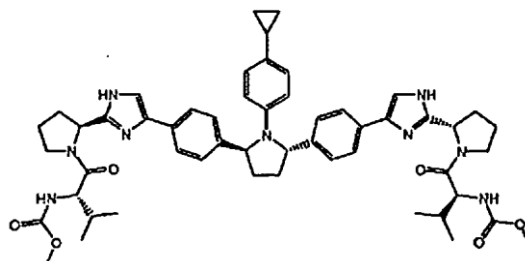
30 Produktet fra eksempel 185A (0,1 g, 0,171 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,050 g, 0,171 mmol), kaliumfosfat (0,028 mL, 0,343 mmol), tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (1,570 mg, 1,715 mmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamant (1,504 mg, 5,14 mmol) ble slått sammen i THF. (1,2 mL)/vann (0,4 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min, fortynnet i EtOAc, vasket med 1M natriumbikarbonat og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 12 g silikapatron under eluering med 20-70 % EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et kremfarget pulver (91 mg, 86%). MS (ESI) *m/z* 620 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Eksempel 185C: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-[4-((2S,5S)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl]fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbam**  
 40 **at og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-{4-((2R,5R)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-**



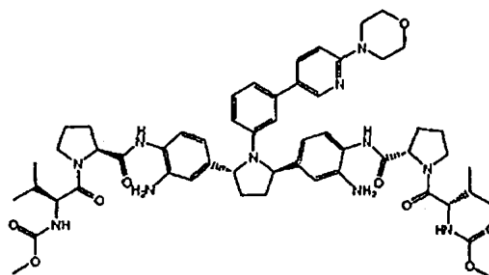
**metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]kاربamat**

Produktet fra eksempel 185B ble prosessert slik som det beskrives i eksempel 42D, 42E, 42F, og 42G for å gi tittelforbindelsen. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,77-0,94 (m, 12H) 1,71-2,47 (m, 16H) 3,36-3,42 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,63-3,71 (m, 4H) 3,74-3,84 (m, 3H) 4,00-4,08 (m, 1H) 4,79 (d, J=4,23 Hz, 1H) 5,02-5,11 (m, 2H) 5,24-5,32 (m, 1H) 6,37 (d, J=8,89 Hz, 1H) 6,49 (d, J=8,78 Hz, 1H) 6,79 (dd, J=14,91, 8,95 Hz, 1H) 7,12-7,78 (m, 15H) 8,23-8,31 (m, 1H) 11,64-12,11 (m, 2H). MS (ESI) m/z 1046 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Eksempel 186: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-[4-((2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]kاربamat**

Produktet fra eksempel 95B ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (85/10/5). Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomere som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 0,35-0,42 (m, 2H) 0,65-0,73 (m, 2H) 0,80-0,92 (m, 12H) 1,58-1,65 (m, 1H) 1,67-1,71 (m, 2H) 1,87-2,02 (m, 6H) 2,07-2,17 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,85 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,72, 2,82 Hz, 2H) 5,16-5,25 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,64 (d, J=8,57 Hz, 2H) 7,09-7,32 (m, 6H) 7,36-7,69 (m, 6H) 11,60-12,09 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,6 (M+H).



20 **Eksempel 187: Dimetyl-(((2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl}bis-((2-aminobenzen-4,1-diyl)kاربamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskاربamat**

**Eksempel 187A: (2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)-1-(3-jodfenyl)pyrrolidin**

25 Mesylatet fra eksempel 109C (4,17 g, 7,48 mmol) i DMF (15 ml) ble behandlet med 3-jodanilin (Aldrich, 7,2 mL, 59,8 mmol), omrørt ved omgivelsestemperatur i 48 timer og fortynnet i EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket 3 X 50 mL med 1 M HCl, med vann og med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 300 g silikapatron under eluering med 10-30% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et klargult skum (2,6 g, 60 %). MS (ESI) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>.

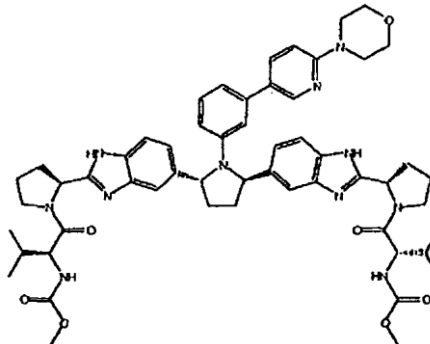
30 **Eksempel 187B: 4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-bis(4-Klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)-morfolin**

Produktet fra eksempel 187A (1,4 g, 2,396 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,695 g, 2,396 mmol), kaliumfosfat (1,017 g, 4,79 mmol), tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,022 g, 0,024 mmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamant (0,021 g, 0,072 mmol) ble slått sammen i THF (18 mL)/vann (6 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min, omrørt i 6 timer, fortynnet i EtOAc, vasket med 1M natriumbikarbonat og med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 120 g

silikapatron under eluering med 20-60% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et gult glass (1,1 g, 74%). MS (ESI)  $m/z$  620 (M+H)<sup>+</sup>.

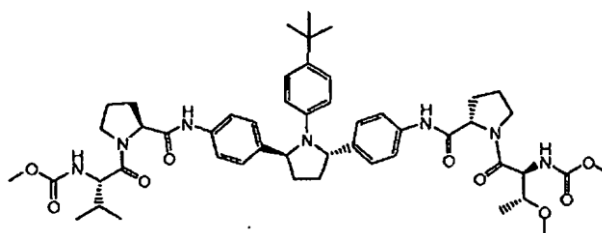
**Eksempel 187C: Dimetyl-(((2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)-bis[(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]])-biskarbamat**

5 Produktet fra eksempel 187B (0,5 g, 0,806 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene i eksemplene 165C og 165D for å gi tittelforbindelsen (400 mg, 45% to trinn). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,89 (dd, *J*=11,82, 6,61 Hz, 12H) 1,35-2,22 (m, 14H) 3,36-3,46 (m, 8H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,86 (m, 4H) 3,97-4,43 (m, 4H) 4,85 (s, 4H) 5,09 (s, 2H) 6,25 (d, *J*=7,26 Hz, 1H) 6,42-6,51 (m, 3H) 6,58 (s, 2H) 6,66 (d, *J*=7,59 Hz, 1H) 6,81 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 6,95-7,02 (m, 3H) 7,36 (d, *J*=8,35 Hz, 2H) 7,51 (dd, *J*=8,73, 2,33 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=2,06 Hz, 1H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI)  $m/z$  1031 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 188: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-1-{3-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamamat**

15 Produktet fra eksempel 187C (0,4 g, 0,388 mmol) ble behandlet med eddiksyre (0,089 ml, 1,553 mmol) i toluen (7,77 ml) ved 50°C i 4 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble løst opp i EtOAc, vasket med 10% natriumbikarbonat og med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco Gold 12 g silikapatron under eluering med 1-6% MeOH i diklormetan gav tittelforbindelsen (183 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,71-0,90 (m, 12H) 1,62-2,28 (m, 14H) 3,37-3,43 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,64-3,68 (m, 4H) 3,80 (s, 4H) 4,05 (t, *J*=8,35 Hz, 2H) 5,08-5,19 (m, 2H) 5,48 (s, 2H) 6,29 (d, *J*=8,02 Hz, 1H) 6,54-6,64 (m, 2H) 6,76 (d, *J*=8,89 Hz, 1H) 6,93 (d, *J*=4,66 Hz, 1H) 7,11 (d, *J*=8,13 Hz, 2H) 7,23-7,30 (m, 3H) 7,34-7,40 (m, 2H) 7,46 (s, 2H) 8,05 (s, 1H) 12,01 (s, 2H). MS (ESI)  $m/z$  995 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 189: Metyl-[(2S,3R)-1-[(2S)-2-[(4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(((2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)]karbonyl)amino)fenyl]pyrrolidin-2-yl)-fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamamat**

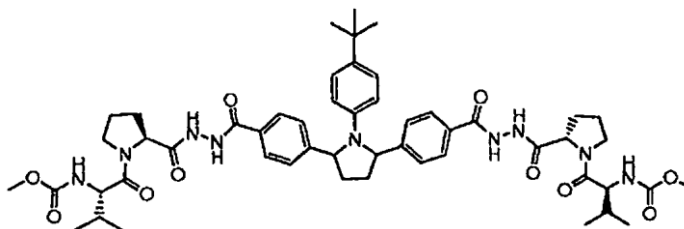
25 **Eksempel 189A: (S)-tert-Butyl-2-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-((S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-karboksamido)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)-pyrrolidin-1-karboksylat**

30 Til en oppløsning av produktet fra eksempel 213 (33 mg, 0,052 mmol) i vannfritt DMSO (0,5 mL) tilsatte man (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (13,3 mg, 0,062 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) og Hunig's base (18 mL, 0,10 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom H<sub>2</sub>O og EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på

kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-10% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (33 mg, 76%).

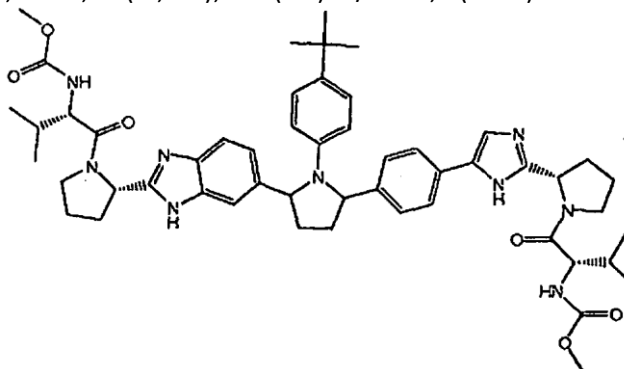
**Eksempel 189B: Metyl-[(2S,3R)-1-[(2S)-2-[(4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

En oppløsning av produktet fra eksempel 189A (30 mg, 0,036 mmol) i en 1:1-blanding av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TrA (0,4 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom mett vandig NaHCO<sub>3</sub> og EtOAc (2x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble underkastet prosedyren beskrevet i eksempel 189A (27 mg), i det man brukte (2S,3R)-3-metoksy-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre i stedet for (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre, for å gi tittelforbindelsen (17 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,85-0,97 (m, 6H), 1,08-1,19 (m, 12H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 8H), 2,08-2,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,26 (t, J=7,81 Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 2H), 5,15 (d, J=6,40 Hz, 2H), 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,24 Hz, 4H), 7,32 (t, J=8,84 Hz, 2H), 7,49 (dd, J=8,57, 2,06 Hz, 4H), 9,96 (d, J=15,51 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 910,6 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 190: Dimetyl-[(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylkarbonylhydrazin-2,1-diylkarbonyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])]-biskarbamat**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 171B (50 mg, 0,106 mmol) og produktet fra eksempel 37B (72 mg, 0,27 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL) tilsatte man HATU (100 mg, 0,27 mmol) og Hunig's base (56 mL, 0,32 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom H<sub>2</sub>O og EtOAc (2x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-10% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (68 mg, 65%) som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,81-0,98 (m, 12H), 1,08-1,17 (m, 9H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 6H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, J=8,13 Hz, 2H), 4,76-4,87 (m, 0,7H), 5,28-5,40 (m, 1,3H), 6,14-6,33 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, J=8,02 Hz, 5H), 7,62 (d, J=8,35 Hz, 1H), 7,79-7,96 (m, 4H), 9,87-9,98 (m, 2H), 10,31-10,44 (m, 2H); MS (ESI) m/z 981,1 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 191: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-[4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-**

**fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

5 **Eksempel 191A: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion**

Sinkklorid (2,73 g, 20 mmol) ble behandlet med vannfritt benzen (10 mL) fulgt av dietylamin (1,55 mL, 15 mmol) og tert-butanol (1,4 mL, 15 mmol), og den dannede oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 1,75 h inntil alle faste bestanddeler var løst opp. Til den slørete suspensjonen tilsatte man 4'-klor-3'-nitroacetofenon fulgt av 2,4'-dibromacetofenon, og den dannede lysegule oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 68 timer. Den dannede hvite, tykflytende oppslemming ble behandlet med 25 mL 5% vandig svovelsyre med omrøring, og den dannede oppslemming ble filtrert. Det faste stoff ble vasket med vann (50 mL), MeOH (50 mL) og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) og deretter tørket under vakuum ved romtemperatur i 1 time og ved 55°C i 5 h, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 3,4 g, 86%.

15 **Eksempel 191B: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol**

Produktet fra eksempel 191A (4,62 g, 11,65 mmol) ble blandet med EtOH (100 mL), og den dannede oppslemming ble behandlet porsjonsvis over et fem minutters tidsrom med fast NaBH<sub>4</sub> (0,97 g, 25,6 mmol). Den dannede skummende oppslemming ble omrørt og varmet opp til tilbakeførs-temperaturen i 1 h. Reaksjonen ansås å være fullført ifølge LC-MS. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum til et oljete residuum. Residuet ble løst opp i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 80 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient fra heksan/acetone, 90/10 til 20/80 over 32 min. Fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen og inndampet under vakuum, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 3,14 g, 67%.

25 **Eksempel 191C: 1-(4-Bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diyldimetansulfonat**

Produktet fra eksempel 191B (3,14 g, 7,84 mmol) ble løst opp i 70 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og avkjølt i et is-aceton-bad til -10°C. Trietylamin ble (3,82 mL, 27,4 mmol) tilsatt dråpevis til den kalde oppløsning, fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylklorid (1,53 mL, 19,59 mmol) i 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i løpet av 10 min. Den dannede klare oppløsning ble omrørt i kulden i 90 min. Reaksjonen ansås å være fullført ifølge LC-MS-analyse, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et lysegult fast stoff som var tittelforbindelsen, (4,36 g, 100%), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

30 **Eksempel 191D: 2-(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin**

Det lysegule faste stoff erholdt i eksempel 191C (4,36 g, 7,84 mmol) ble behandlet med DMF (15 mL), fulgt av dråpevis tilsetning av 4-tert-butylanilin (12,47 mL, 78 mmol), og ble deretter plassert i et oljebad ved 52°C og omrørt i til sammen 12 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum til et oljete residuum. Blandingen ble fortynnet med 100 mL EtOAc og vasket med 50 mL 0,5 M HCl. Det vandige sjikt ble tilbakeekstrahert med 100 mL EtOAc. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub> og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en rødaktig olje. Oljen ble løst opp i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) og påført på en 80 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient fra heksan/acetone, 90/10 til 30/70 i løpet av 32 min. Tittelforbindelsen ble isolert som en 1:1-blanding av cis- og trans-pyrrolidin-isomerer, 3,13 g, 75%.

40 **Eksempel 191E: 4-(5-(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(2,4-dimetoksybenzyl)-2-nitroanilin**

Produktet fra eksempel 191D (1,1 g, 2,14 mmol) ble behandlet med 2,4-dimetoksybenzylamin (3,22 mL, 21,41 mmol), og den dannede oppslemming ble varmet opp til 140°C (oljebad) i 1 h. Den dannede homogene røde reaksjonsblanding ble inndampet under vakuum og etterlot seg en rød olje. Oljen ble fortynnet med 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og filtrert til et fast stoff, og filtratet ble påført på en 120 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> over et 25 min tidsrom. Fraksjonene ble slått sammen

og inndampet under vakuum, hvilket gav tittelforbindelsen som et orange skumaktig fast stoff som en blanding av stereoisomerer (1,18 g).

**Eksempel 191F: 4-(5-(4-Bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-N1-(2,4-dimetoksybenzyl)benzen-1,2-diamin**

5 Produktet fra eksempel 191E (1,18 g, 1,831 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (10 mL):EtOH (10 mL):EtOAc (10 mL) og behandlet med PtO<sub>2</sub> (42 mg), og gassen ble fjernet i 10 min, fulgt av innføring av H<sub>2</sub> (g) via en ballong. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Neste dag ble reaksjonsblandingen filtrert og løsemidlet fjernet under vakuum og etterlot seg et mørkegrønt skumaktig fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, påført på en 40 g silikagelkolonne og eluert med en gradient fra heksan/EtOAc 90/10 til 30/70 i løpet av 20 min. Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt skumaktig fast stoff som en blanding av isomerer 0,54 g, 48%.

**Eksempel 191G: Metyl(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,4-dimetoksybenzylamino)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

15 (S)-1-((S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylbutyl)pyrrolidin-2-karboksylyse (0,339g, 1,245 mmol) og HOBt (0,191 g, 1,245 mmol) ble løst opp i DMF (4 mL) avkjølt i et isbad og behandlet med EDAC (0,245 g, 1,245 mmol) og N-metylmorfolin (NMM) (0,55 mL, 4,98 mmol). Den dannede oppløsning ble omrørt 5 min i isbadet og behandlet dråpevis med produktet fra eksempel 191F i DMF (4 mL), og den dannede mørke blandingen ble omrørt i isbadet i 1 h og deretter ved romtemperatur i 18 h. Neste dag ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (50 mL), og det organiske sjikt ble vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub> og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum som var tittelforbindelsen som en blanding av isomerer (0,65 g). ESI+ (m/z): 868,2.

**Eksempel 191H: Metyl(2S)-1-((2S)-2-(2-amino-5-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

25 Produktet fra eksempel 191G (0,65 g, 0,748 mmol) ble løst opp i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), deretter tilsatte man konsentrert trifluoreddiksyre (2 mL, 26 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt 10 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble gjen-inndampet to ganger fra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og én gang fra toluen. Residuet ble løst opp i EtOAc (100 mL), vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub>, tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt skumete materiale som var tittelforbindelsen som en blanding av isomerer (0,5 g).

**Eksempel 191I: Metyl(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

35 Produktet fra eksempel 191H (0,5 g, 0,696 mmol) ble behandlet med eddiksyre (5 mL, 87 mmol) og varmet opp i et oljebad ved 75°C i 70 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum. Residuet ble løst opp i EtOAc (100 mL), vasket med 10% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt skumete fast stoff. Residuet ble løst opp i 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient fra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 15 min, og produktet ble isolert som et brunt fast stoff som en blanding av isomerer (0,31g). ESI (m/z)+: 702,3.

**Eksempel 191J: Metyl(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

45 Produktet fra eksempel 191I (0,31g, 0,442 mmol), bis(pinakolato)dibor (0,34 g, 1,327 mmol) og kaliumacetat (0,17 g, 1,77 mmol) ble slått sammen og løst opp i toluen (5 mL), man tilsatte 1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium(II)-diklormetan-kompleks (32 mg, 0,044 mmol), og man boblet N<sub>2</sub> gjennom reaksjonsblandingen i 5 min, forsegle og plasserte den i et oljebad ved 95°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc (100 mL), vasket med vann (20 mL) og

10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en brun olje. Oljen ble løst opp i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) og påført på en 12 g silikagelkolonne, og kolonnen ble eluert med en gradient fra heksan:EtOAc, 50:50 til 0:100 i løpet av 18 min. Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt fast stoff som en blanding av isomerer (0,23 g).

5 **Eksempel 191K: (2S)-tert-Butyl-2-(5-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat**

10 Produktet fra eksempel 191J (0,23g, 0,308 mmol) og produktet fra eksempel 26D (0,195g, 0,615 mmol) ble slått sammen i et 20 mL mikrobølgerør og løst opp i toluen (1,5 mL)/etanol (1,5 mL). Til denne oppløsning tilsatte man 1M vandig natriumkarbonat 0,92 mL, 0,92 mmol) fulgt av 1,1'-bis-(difenylofosfino)ferrocendiklorpalladium(II)-diklormetan-kompleks (23 mg, 0,036 mmol), og den dannede blanding ble gjennomboblet med N<sub>2</sub> i 10 min, forsegle og varmet opp til 100°C i 2 h.

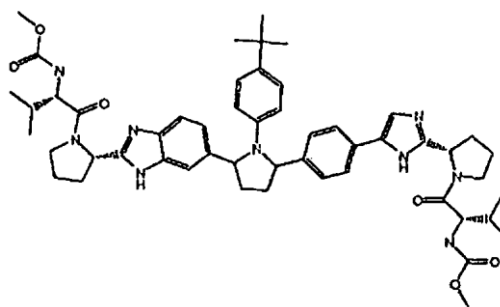
15 Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc (50 mL). Det vandige karbonatsjikt ble separert, det organiske sjikt ble vasket med vann (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et skummete fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 20 min. Tittelforbindelsen ble beholdt som et brunt fast stoff som en blanding av isomerer (0,11g).

20 **Eksempel 191L: (2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-Butylfenyl)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)-pyrrolidiniumklorid**

25 Produktet fra eksempel 191K (0,11 g, 0,28 mmol) ble løst opp i dioksan (2 mL) og deretter tilsatte man 4N HCl/dioksan (1 mL). Den dannede faste masse ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt fast stoff som var tittelforbindelsen som en blanding av isomerer (0,092g) som ble lagret under vakuum over natten.

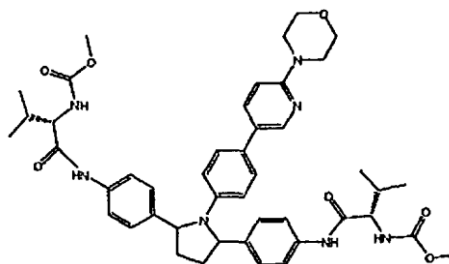
30 **Eksempel 191M: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)-karbammat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

35 Produktet fra eksempel 191L (0,092g, 0,116 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (0,020 g, 0,116 mmol) og HOBt (0,0018g, 0,116 mmol) ble slått sammen i en 25 mL RB-kolbe og løst opp i DMF (1 mL). Reaksjonsblandingen ble plassert i et isbad og behandlet med EDAC (0,022g, 0,116 mmol) og N-metylmorfolin (0,12 mL, 1,091 mmol). Den lysegule reaksjonsblandingen ble omrørt i isbadet i 1 h og deretter omrørt ved romtemperatur i 9 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 mL), vasket med vann (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum. Residuet ble løst opp i 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av  
40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 22 min. Tittelforbindelsen ble isolert fra den første fraksjon som ble eluert fra kolonnen som et hvitt fast stoff bestående av en blanding av trans-pyrrolidin-isomerer, 21 mg, 19%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,71-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6H) 2,13 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (m, 4H) 4,04 (m, 4H) 5,06 (m, 2H) 5,11-5,15 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 1H) 5,32 (m, 1H) 6,25 (m, 2H) 6,86-6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2H) 7,33 (m, 6H) 7,61 (m, 2H) 11,53 (s, 1H) 11,68 (s, 1H) 12,00 (m, 2H);  
45 ESI+: 914,5.



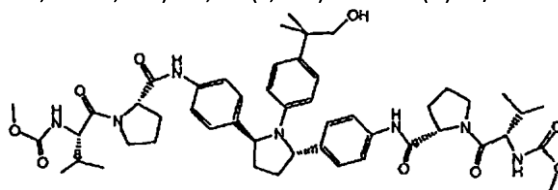
Eksempel 192: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(5-(4-((2R,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-  
 5 [(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-  
 fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat og metyl-((2S)-1-((2S)-2-  
 (5-(4-((2S,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)-  
 pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-  
 1-oksobutan-2-yl)karbamat

Tittelforbindelsen ble isolert fra den senere fraksjonen som ble eluert fra kolonnen beskrevet i  
 eksempel 191M som et hvitt fast stoff som en blanding av *cis*-pyrrolidin-isomerer, 18 mg, 17%. <sup>1</sup>H NMR  
 10 (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 0,71-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6H) 2,13 (m, 4H) 3,53 (s,  
 6H) 3,81 (m, 4H) 4,04 (m, 4H) 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1H) 5,11-5,15 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 1 14) 5,32 (m,  
 1H) 6,25 (m, 2H) 6,86-6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2H) 7,33 (m, 6H) 7,61 (m, 2H) 11,5 (s, 1H) 11,68 (s, 1H) 12,00  
 (m, 2H); ESI+: 914,5.



Eksempel 193: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis-  
 {benzen-4,1-diylimino[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-[6-  
 (morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylimino[(2S)-3-metyl-1-  
 oksobulan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin ble  
 20 prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra eksemplene 99A, 99B og 1F (i det man brukte  
 (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (38,2mg, 0,218 mmol) i stedet for (S)-1-(*tert*-  
 butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre). Reversfase (C<sub>18</sub>)-HPLC gav tittelforbindelsen, et hvitt fast  
 stoff, som en 1:1-blanding av *trans*-diastereomerer (40,4mg, 50,6% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400  
 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,72 Hz, 12H) 1,67 (d, *J*=5,64 Hz, 2H) 1,92-2,04 (m, 2H) 3,37-3,41 (m,  
 4H) 3,53 (d, *J*=2,06 Hz, 6H) 3,67 (d, *J*=5,10 Hz, 4H) 3,94 (t, *J*=8,08 Hz, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,33 (d, *J*=8,67 Hz,  
 2H) 6,78 (d, *J*=8,89 Hz, 1H) 7,14-7,23 (m, 6H) 7,32 (d, *J*=8,67 Hz, 2H) 7,54 (d, *J*=7,92 Hz, 4H) 7,66 (dd,  
 25 *J*=8,84, 2,55 Hz, 1H) 8,26 (d, *J*=2,49 Hz, 1H) 10,01 (s, 2H). MS ESI(+) *m/z* ved 806,5 (M+H)<sup>+</sup>.



Eksempel 194: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(1-hydroksey-2-metylpropan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]-  
 30 bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat)

**Eksempel 194A: Etyl-2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propanoat**

Til en 500mL Morton-kolbe tilpasset mekanisk omrøring tilsatte man ved romtemperatur og under nitrogen, etyl-2-(4-nitrofenyl)acetat (10,0g, 55,2 mmol), vannfritt dimetylformamid (200mL) 18-crown-6 (2,189g, 8,28 mmol) og metyljodid (23,13mL, 370 mmol). Kolben ble avkjølt i et isbad og natriumhydrid ble tilsatt porsjonsvis som en 60% mineraloljedispersjon (7,73g, 193 mmol) slik at man holdt den indre temperatur ved eller under +10°C. Tilsetningen tok 53 min. Etter fullført tilsetning, fikk reaksjonsblandingen langsomt varmes opp til romtemperatur og ble omrørt over natten. Påfølgende kjøling i et isbad ble fulgt av en dråpevis tilsetning av vann (200mL) under kraftig omrøring. Blandingen ble fordelt mellom vann (1200mL) og etyleter (200mL). Den vandige fase ble ekstrahert med etyleter (3x200mL hver), og de sammenslåtte organiske stoffer ble vasket med vann (3x150mL), tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen i tilnærmet kvantitativt utbytte, som var tilstrekkelig rent til å brukes som isolert stoff.

**Eksempel 194B: 2-Metyl-2-(4-nitrofenyl)propan-1-ol**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 194A (12,32g, 55,2 mmol) i vannfritt THF (300mL) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis gjennom en sprøytee 1M BH<sub>3</sub> i THF (200mL) i løpet av 1,5 min. Etter fullføring av tilsetningen, ble kolben utstyrt med en kondensator og blandingen ble varmet opp under nitrogen til tilbakeløp i et oljebad i 10 timer før avkjøling til romtemperatur. Reaksjonen ble stanset ved forsiktig dråpevis tilsetning av metanol (60mL). Den dannede blanding ble inndampet til en olje som deretter ble løst opp i etylacetat (150mL) og behandlet med 1N HCl og fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 1 time. Den dannede organiske fase ble vasket med saltvann (4x50mL), tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet. Residuet ble tatt opp i toluen (25mL) og gjeninndampet. Det oljete faste stoff ble suspendert i heksan (50mL) og samlet ved vakuumfiltrering. Kaken ble vasket med heksan (50mL) og deretter tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (9,55g, 89% utbytte) som et lyseorange fast stoff. MS (DCI+) m/x ved 213,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Eksempel 194C: 2-(4-Aminofenyl)-2-metylpropan-1-ol**

Produktet fra eksempel 194B (0,321g, 1,644 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (10mL) og etanol (2mL). Til dette tilsatte man platin(IV)oksid (0,030g, 0,131 mmol). Kolben ble korket med en septum og innholdet ble vakuum-avgasset tre ganger. Hydrogen ble innført via en ballong og blandingen omrørt ved romtemperatur. Ytterligere 38,2mg (10,167 mmol) katalysator ble tilsatt i to alikvoter før kromatografisk analyse viste at utgangsstoffet var oppbrukt. Etter omrøring over natten under hydrogen, ble blandingen filtrert gjennom en sand/celitt-plugg fulgt av skylling med metylacetat. Filtratet ble inndampet til tørrhet og residuet renses ved kromatografi på amin-modifisert silikagel under eluering med etylacetat-heksan startende med 8% og fremskridende til 66% etylacetat for å gi tittelforbindelsen (0,3645g, 68% utbytte) som en klar olje. MS (DCI+) m/z ved 183,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Eksempel 194D: 2-(4-((25,5S)-2,5-bis(4-Nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-2-metylpropan-1-ol**

Produktet fra eksempel 194C (0,595g, 3,60 mmol) ble slått sammen i DMF (3mL) med (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyldimetansulfonat (0,259g, 0,530 mmol), fremstilt slik som det beskrives i eksempel 37C, og deretter varmet opp over natten under nitrogen i et oljebad ved 50°C. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50mL) og vann (50mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x25mL), tørket over MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet til en olje. Kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat-heksan gav tittelforbindelsen (0,0835g, 34,1% utbytte) som et orange halvfast stoff.

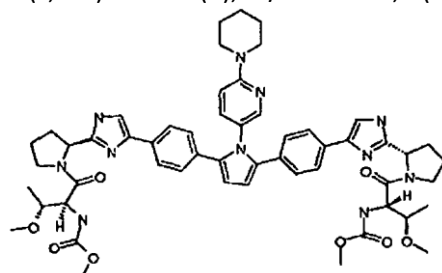
**Eksempel 194E: 2-(4-((25,5S)-2,5-bis(4-Aminofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-2-metylpropan-1-ol**

Produktet fra eksempel 194D (83,5mg, 0,181 mmol) ble omsatt slik som det beskrives i eksempel 99B for å gi tittelforbindelsen i kvantitativt utbytte som et lysegult fast stoff. MS (DCI+) m/z ved 402,3 (M+H)<sup>+</sup>.



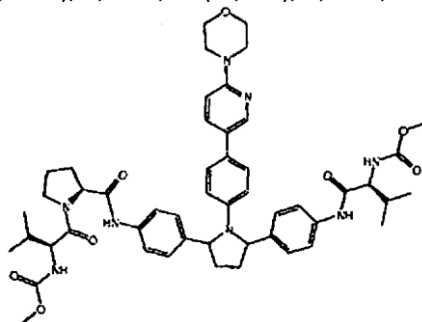
**Eksempel 194F: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat)**

Produktet fra eksempel 194E (73,0mg, 0,181 mmol) ble omsatt med produktet fra eksempel 37B (104,0mg, 0,380 mmol) slik som det beskrives i eksempel 37F. Tittelforbindelsen ble isolert etter rensing ved reversfase (C18)-HPLC som et elfenbenshvitt fast stoff (97,4mg, 59% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,79-0,96 (m, 12H) 1,03 (s, 6H) 1,61 (s, 2H) 1,76-2,04 (m, 8H) 2,04-2,17 (m, 2H) 3,20 (dd, *J*=5,42, 1,84 Hz, 2H) 3,51 (s, 6H) 3,60 (dd, 2H) 3,78 (s, 2H) 4,01 (t, *J*=8,46 Hz, 2H) 4,35-4,49 (m, 3H) 5,14 (s, 2H) 6,16 (d, *J*=8,78 Hz, 2H) 6,89 (d, *J*=8,78 Hz, 2H) 7,12 (d, *J*=8,57 Hz, 4H) 7,29 (d, *J*=8,35 Hz, 2H) 7,48 (d, *J*=8,46 Hz, 4H) 9,97 (s, 2H). MS ESI(+), *m/z* ved 910,7 (M+H)<sup>+</sup>.

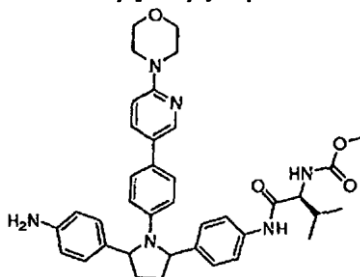


**Eksempel 195: Metyl-[(1S,2R)-2-metoksy-1-(((2S)-2-[4-(4-{5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-1-(6-piperidin-1-ylpyridin-3-yl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)karbonyl)propyl]karbamat**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra eksempel 144E i det man brukte (2S,3S)-3-metoksy-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsørsyre for å gi tittelforbindelsen (280 mg, 37% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,12-11,70 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,34-7,03 (m, 7H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,54-6,41 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 7,6, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,50-3,43 (m, 4H), 3,17 (s, 6H), 2,19-1,88 (m, 10H), 1,61-1,44 (m, 6H), 1,12-0,99 (m, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 997.



**Eksempel 196: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-{[4-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-amino}fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino}fenyl)-1-[4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid**

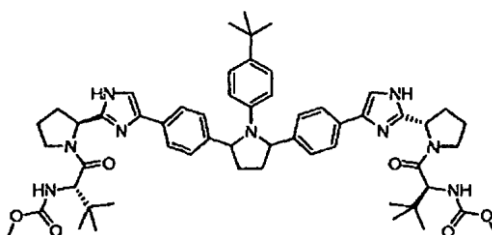


**Eksempel 196A: Metyl-(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylamino)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat**

I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin (30 mg, 0,061 mmol; fremstilt fra eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 99A og 99B) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (11,22 mg, 0,064 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL), tilsatte HATU (26,3 mg, 0,067 mmol) og diisopropyletylamin (0,021 mL, 0,122 mmol), og rørte om den gule oppløsning ved 25°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH (1 mL) og rensset ved RP-C<sub>18</sub>-HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x 100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 95:5 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN, deretter 10 min til 100% AcCN ved 20 mL/min. De rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°) til et lite volum og fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (50 mL) og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), sjiktene ble atskilt og det organiske ekstrakt ble tørket over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (14,6 mg, 37%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 649 (M+H)<sup>+</sup>, 707 (M+AcCN+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 1297 (2M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 196B: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-{[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}]pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}]pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid**

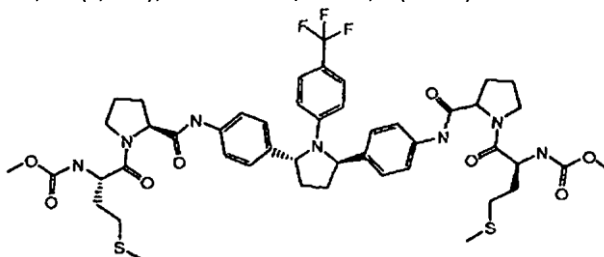
I en nitrogen-spylt 5-mL rundbunnet kolbe, løste man opp produktet fra eksempel 196A (14 mg, 0,022 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL) og tilsatte produktet fra eksempel 37B (6,46 mg, 0,024 mmol), HATU (9,30 mg, 0,024 mmol) og diisopropyletylamin (7,54 mL, 0,043 mmol). Man rørte om ved 25°C i 1 h, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med MeOH (1 mL) og rensset ved RP-C<sub>18</sub>-HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 95:5 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN, deretter 10 min til 100% AcCN ved 20 mL/min. De rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til nesten tørrhet, residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og inndampet (3 ganger), og residuet ble tørket under vakuum for å gi et gult fast stoff (11mg). TFA-saltet ble løst opp i 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (30 mL) og vasket grundig med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), og man ekstraherte den vandige fase med 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (20 mL), tørket de sammenslåtte organiske ekstrakter over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (7 mg, 35%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,83-0,96 (m, 12H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,81-2,21 (m, 7H), 3,36-3,43 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 6H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,94 (t, J=8,08 Hz, 1H), 4,02 (t, J=8,19 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=7,86, 4,93 Hz, 1H), 5,24 (d, J=5,31 Hz, 2H), 6,32 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,78 (d, J=9,00 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 4H), 7,21 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 4H), 7,66 (dd, J=7,86, 1,14 Hz, 1H), 8,25 (d, J=2,17 Hz, 1H), 10,00 (d, J=3,47 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 903 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 197: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl}]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-**

**dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl}pyrrolidin-2-yl}fenyl]-1*H*-imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

Produktet fra eksempel 42F (0,228 g, 0,364 mmol) ble prosessert som i eksempel 1H for å gi 0,035 g (10%) av tittelforbindelsen som et fast stoff som en blanding av trans-isomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,91 (d, J=7,59 Hz, 18H) 1,08 (s, 9H) 1,63-1,73 (m, 2H) 1,83-2,24 (m, 12H) 3,54 (s, 6H) 3,70-3,80 (m, 2H) 4,21 (d, J=7,92 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,99, 3,52 Hz, 2H) 5,15-5,25 (m, 2H) 6,21 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,92 (dd, J=8,73, 2,44 Hz, 2H) 7,05 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,14 (dd, J=8,24, 3,47 Hz, 4H) 7,37 (s, 2H) 7,61 (d, J=8,02 Hz, 4H) 11,69 (s, 2H); MS ESI+ m/z 968,8 (M+H)<sup>+</sup>.



10 **Eksempel 198: Metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(4-[(2*R*,5*R*)-5-[4-[(1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-4-(metylsulfanyl)butanoyl]pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]fenyl]-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-4-(metylsulfanyl)-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 198A: (S)-2-(Metoksykarbonylamino)-4-(metyltio)smørsyre**

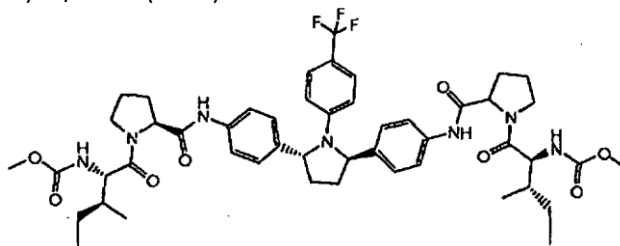
15 Til en oppløsning av (S)-2-amino-4-(metyltio)smørsyre (1,0 g, 6,7 mmol) i dioksan ved 0°C tilsatte man NaOH (11,06 g, 22,12 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (1,04 mL, 13,4 mmol), og oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring i 2 h. Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl og med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuu for å gi tittelforbindelsen (1,3 g, 6,27 mmol, 94%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,95-2,07 (m, 1H) 2,07-2,13 (m, 3H) 2,14-2,28 (m, 1H) 2,59 (t, J=7,4 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,52 (br s, 1H) 5,33 (br s, 20 1H).

**Eksempel 198B: (2*S*,2'*S*)-N,N'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)dipyrrolidin-2-karboksamid**

Eksempel 38A og 4-trifluormetylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra eksemplene 34A, 34B, 34C, og 34D for å gi tittelforbindelsen.

25 **Eksempel 198C: Metyl-[(2*S*)-41-[(2*S*)-2-[(4-[(2*R*,5*R*)-5-[4-[(1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-4-(metylsulfanyl)butanoyl]pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]fenyl]-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-4-(metylsulfanyl)-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 198B og eksempel 198A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra eksempel 1B for å gi tittelforbindelsen, som ble rensert ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 10-80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,78 (d, J=6,1 Hz, 2H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,02 (s, 6H) 2,04-2,26 (m, 4H) 2,43-2,61 (m, 8H) 3,47-3,83 (m, 4H) 3,69 (s, 6H) 4,75 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 4H) 5,15 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,43 (d, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,42 (d, J=8,6 Hz, 4H) 9,05 (s, 2H). MS (ESI) m/z 971 (M+H)<sup>+</sup>.



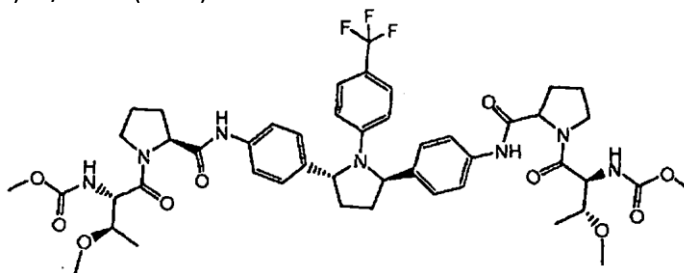
35 **Eksempel 199: Metyl-[(2*S*,3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-[(1-[(2*S*,3*S*)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylpentanoyl]pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksopentan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 199A: (2S,3S)-2-(Metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre**

Til en oppløsning av (2S,3S)-2-anlino-3-metylpentansyre (1,0 g, 7,62 mmol) i dioksan (10 mL) ved 0°C tilsatte man NaOH (12,58 g, 25,2 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (1,18 mL, 15,25 mmol). Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring i 2 h, fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl, saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrert og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,4 g, 7,4 mmol, 97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27-1,39 (m, 1H) 1,38-1,53 (m, 2H) 1,58-1,72 (n, 3H) 1,82-1,94 (m, 2H) 2,04 (d, J=3,8 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 4,94 (br s, 1H).

**Eksempel 199B: Metyl-[(2S,3S)-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksopentan-2-yl]karbamot**

Til en oppløsning av eksempel 198B (60 mg, 0,101 mmol) i DMSO (0,5 mL) tilsatte man eksempel 199A (48 mg, 0,254 mmol), fulgt av HATU (96 mg, 0,254 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,089 mL, 0,507 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1h, fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et råprodukt som ble rensset ved flash-kromatografi på kiselgel under eluering med 10-80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (11 mg, 0,012 mmol, 12%). <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,69-1,81 (m, 4H) 1,81-1,94 (m, 2H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,09-2,24 (m, 2H) 2,50 (br s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,63 (br s, 2H) 3,68 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 2H) 4,34 (t, J=8,5 Hz, 2H) 4,79 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,6 Hz, 2H) 5,28 (d, J=9,3 Hz, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,4 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,41 (d, J=8,5 Hz, 4H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 935 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 200: Metyl-[(2S,3R)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3R)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-1-oksobutan-2-yl]karbamot**

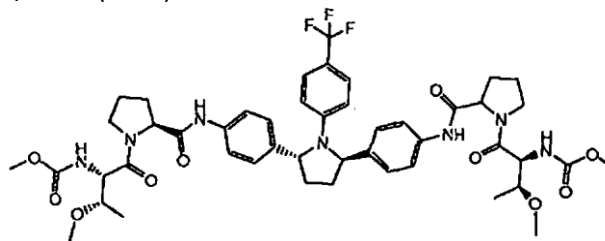
**Eksempel 200A: (2S,3R)-3-Metoksy-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre**

En oppløsning av O-metyl-L-treonin (1,01 g, 7,59 mmol) i mettet bikarbonatoppløsning (93 mL) ble behandlet dråpevis med metylklorformiat (900 mL, 1,10 g, 11,61 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble ekstrahert med metyl-t-butyleter og avkjølt til 0°C. Blandingen ble justert til pH 1-2 ved tilsetning av inndampet saltsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x), og de sammenslåtte ekstrakter ble ekstrahert med mettet natriumkloridoppløsning og tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Oppløsningen ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,31 g, 90%) som et hvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 6,2, 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (+ESI) m/z (rel overflod) 192 (60, M+H), 209 (100, M+NH<sub>4</sub>).

**Eksempel 200B: Metyl-[(2S,3R)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3R)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-1-oksobutan-2-yl]karbamot**

Eksempel 198B (60 mg, 0,101 mmol) og eksempel 200A (48,5 mg, 0,254 mmol) ble prosessert på samme måte som i eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (10,5 mg, 0,011 mmol, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 1,78 (d, J=6,1 Hz, 2H) 1,94-2,16 (m, 6H) 2,40-2,57 (m, 4H) 3,36 (s, 6H) 3,66-3,84 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,64-4,72 (m, 2H) 4,81 (d, J=8,1 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,7 Hz, 2H)

5,64 (d,  $J=7,9$  Hz, 2H) 6,31 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H) 7,08 (d,  $J=8,6$  Hz, 4H) 7,18 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H) 7,43(d,  $J=8,6$  Hz, 4H) 8,85 (s, 2H). MS (ESI)  $m/z$  939 (M+H)<sup>+</sup>.



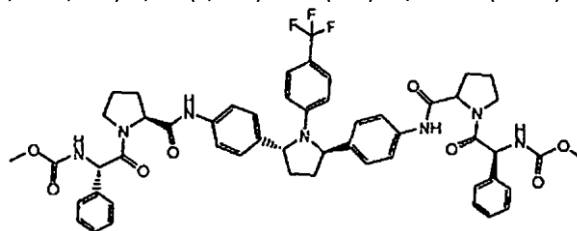
**Eksempel 201: Metyl-[(2S,3S)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S,3S)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

**Eksempel 201 A: (2S,3S)-3-Metoksy-2-(metoksykarbonylamino)smørsyre**

En oppløsning av allo-O-metyl-L-treonin (519 mg, 3,90 mmol) i mettet natriumbikarbonatoppløsning (47,6 mL) ble behandlet dråpevis med metylklorformiat (453 mL, 553 mg, 5,85 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble ekstrahert med eter og den vandige fase ble avkjølt til 0°C og surgjort til pH 2-3 ved tilsetning av inndampet saltsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x). De sammenslåtte organiske sjikt ble ekstrahert med mettet natriumkloridoppløsning og tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Inndamping under vakuum gav tittelforbindelsen (640 mg, 86%) som en fargeløs olje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,52 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**Eksempel 201B: Metyl-[(2S,3S)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S,3S)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-1-oksobutan-2-yl]karbamat**

Eksempel 198B (40 mg, 0,068 mmol) og eksempl 201A (32,3 mg, 0,169 mmol) ble prosessert på samme måte som eksempl 199B for å gi tittelforbindelsen (22 mg, 0,023 mmol, 35%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,24 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,78 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,99-2,16 (m, 4H) 2,45-2,58 (m, 4H) 3,20 (s, 6H) 3,46-3,56 (m, 2H) 3,65-3,83 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,51-4,59 (m, 2H) 4,78 (d,  $J=6,7$  Hz, 2H) 5,14 (d,  $J=6,7$  Hz, 2H) 5,39 (d,  $J=9,3$  Hz, 2H) 6,30 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H) 7,08 (d,  $J=8,5$  Hz, 4H) 7,16 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H) 7,40 (d,  $J=8,5$  Hz, 4H) 8,94 (s, 2H). MS (ESI)  $m/z$  939 (M+H)<sup>+</sup>.



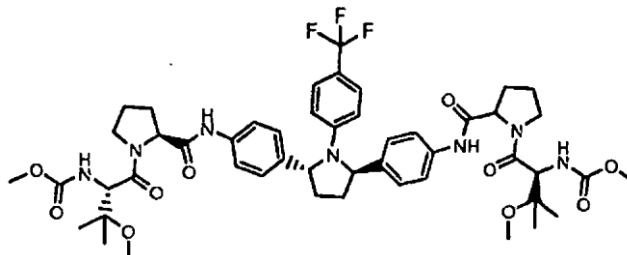
**Eksempel 202: Metyl-[(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-2-fenylacetyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)-karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-2-okso-1-fenyletyl]karbamat**

**Eksempel 202A: (S)-2-(Metoksykarbonylamino)-2-fenyleddiksyre**

Til en oppløsning av (S)-2-amino-2-fenyleddiksyre (0,5 g, 3,31 mmol) i dioksan ved 0°C tilsatte man NaOH (5,46 g, 10,92 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (0,51 mL, 6,62 mmol), og oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring i 1 h. Man fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrerte, og fjernet løsemidlet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (0,35 g, 1,673 mmol, 51%).

**Eksempel 202B: Metyl-[(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-2-fenylacetyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl] amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl]-karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-2-okso-1-fenyletyl]karbamat**

Eksempel 198B (40 mg, 0,068 mmol) og eksempel 202A (35 mg, 0,169 mmol) ble prosessert på samme måte som eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (7,5 mg, 7,7 mmol, 11%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,76-2,05 (m, 8H) 2,43-2,58 (m, 4H) 3,18-3,29 (nm, 2H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,67 (s, 6H) 4,82-4,86 (m, 2H) 5,18 (d, J=6,9 Hz, 2H) 5,48 (d, J=7,7 Hz, 2H) 5,99 (d, J=7,7 Hz, 2H) 6,35 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,11 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,27-7,32 (m, 4H) 7,32-7,43 (m, 10H) 8,92 (s, 2H). MS (ESI) m/z 975 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 203: Metyl-[(2S)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl)fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat**

**Eksempel 203A: (S)-(tert-Butoksykarbonylamino)-3-hydroksey-3-metylsmørsyre**

En oppløsning av (S)-2-amino-3-hydroksey-3-metylsmørsyre (252 mg, 1,89 mmol) i mettet natriumbikarbonatoppløsning (6,3 mL) og tetrahydrofuran (6,3 mL) ble behandlet med di-tert-butyl-dikarbonat (764 mg, 3,50 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble inndampet under vakuu for å fjerne tetrahydrofuran og blandingen ble ekstrahert med heksan. Den vandige fase ble avkjølt til 0°C og ble surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1 M sitronsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Inndamping under vakuu gav et gummiaktig fast stoff som inneholdt andre urenheter i tillegg til det ønskede produkt. Dette materiale ble løst opp i etylacetat og blandingen filtrert gjennom et millipore-filter for å fjerne uoppløst materiale. Filtratet ble inndampet under vakuu og etter å ha fått stå ved romtemperatur i en uke, stivnet det til slutt for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 4,08 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). MS (-ESI) m/z (rel overflod) 232(100, M-H).

**Eksempel 203B: (S)-2-(tert-Butoksykarbonylamino)-3-metoksey-3-metylsmørsyre**

Til en oppløsning av eksempel 203A (363 mg, 1,56 mmol) i THF (7 mL) ved 0°C tilsatte man NaH (373 mg, 9,34 mmol), og omrøringen ble fortsatt i 15 min. Jodmetan (0,78 mL, 12,45 mmol) ble tilsatt, og oppløsningen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 h. Oppløsningen ble slukket med H<sub>2</sub>O, fortynnet med EtOAc, vasket med H<sub>2</sub>O og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet for å gi tittelforbindelsen (165 mg, 0,67 mmol, 43%). MS (ESI) m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>.

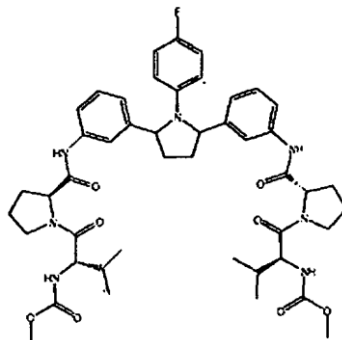
**Eksempel 203C: (S)-3-Metoksey-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre**

Til en oppløsning av eksempel 203B (163 mg, 0,66 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) tilsatte man trifluorediksyre (2 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuu og residuet ble suspendert i mettet NaHCO<sub>3</sub> og ekstrahert med EtOAc, de organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuu. Residuet ble løst opp i dioksan (1 mL) og man tilsatte 1 M NaOH (1,1 mL, 2,175 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (0,102 mL, 1,3 mmol). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h, fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl og saltvann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuu for å gi tittelforbindelsen (96 mg, 0,468 mmol, 71%).

**Eksempel 203D: Metyl-[(2S)-3-metoksey-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[[1-[(2S)-3-metoksey-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-**

**(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat**

Eksempel 198B (80,7 mg, 0,136 mmol) og eksempel 203C (70 mg, 0,341 mmol) ble prosessert på samme måte som eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (62 mg, 0,064 mmol, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,25 (s, 3H) 1,33 (s, 3H) 1,39 (s, 2H) 1,74-1,82 (m, 2H) 1,89 (s, 2H) 1,93-2,16 (m, 5H) 2,38-2,59 (m, 4H) 3,16-3,27 (m, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,43-3,56 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,71-3,78 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,84-3,94 (m, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,70-4,81 (m, 2H) 5,15 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 4H) 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,33-7,50 (m, 4H) 8,71 (s, 1H) 8,92 (s, 1H). MS (ESI) m/z 967 (M+H)<sup>+</sup>.



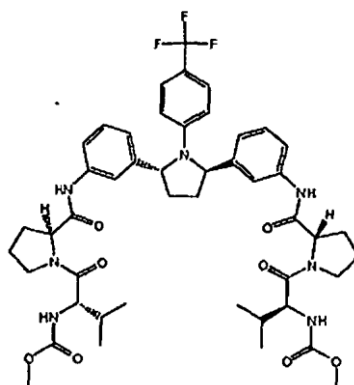
**Eksempel 204: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

**Eksempel 204A: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl]bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl] bis(3,1-fenylene))bis(acanediyl]bis(oksometylen)-dipyrrolidin-1-karboksylat**

Eterfraksjonen fra opparbeidelsen fra eksempel 55F ble inndampet og rensert ved flash-kromatografi (silikagel, diklormetan/EtOAc) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer (0,20 g, 10%). MS (ESI) m/z 742 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 204B: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Produktet fra eksempel 204A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksemplene 19D og 19E (man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre) for å gi tittelforbindelsen (60,5 mg, 22%). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0,99-0,81 (m, 12H), 1,67 (dd, J = 3,4, 5,0, 3H), 2,06-1,79 (m, 8H), 2,20-2,06 (m, 5H), 3,52 (d, J = 2,3, 6H), 3,63 (q, J = 7,1, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 4,41 (dt, J = 12,8, 25,2, 2H), 5,11 (d, J = 28,1, 2H), 6,24 (dd, J = 6,0, 10,9, 2H), 6,80 (td, J = 4,2, 8,9, 2H), 6,88 (dd, J = 5,5, 6,4, 2H), 7,22 (ddd, J = 5,3, 10,4, 20,8, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8, 2H), 10,00 (d, J = 7,8, 2H). MS (ESI) m/z 856 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 205: Dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

**Eksempel 205A: (1S,4S)-1,4-bis(3-Nitrofenyl)butan-1,4-diol**

5 Produktet fra eksempel 55A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 33 for å gi tittelforbindelsen (1,74 g, 84%). MS (DCI)  $m/z$  350 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

**Eksempel 205B: (2R,5R)-2,5-bis(3-Nitrofenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin**

10 Produktet fra eksempel 205A og 4-aminobenzotrifluorid ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksemplene 55C og 55D for å gi tittelforbindelsen (0,27 g, 19%). MS (ESI)  $m/z$  858 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Eksempel 205C: 3,3'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin**

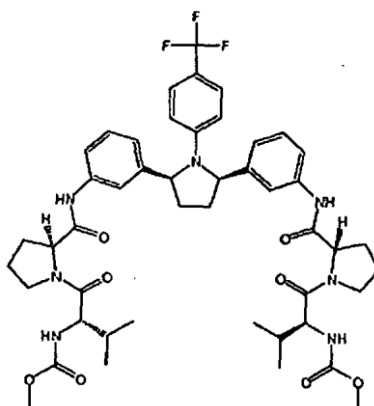
15 Produktet fra eksempel 205B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 55E. Tittelforbindelsen ble isolert ved flash-kromatografi (silikagel, metanol/diklormetan). MS (ESI)  $m/z$  398 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M-H$ )<sup>+</sup>.

**Eksempel 205D: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-((3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksyilat**

20 Produktet fra eksempel 205C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 19C i det man erstattet DMF med diklormetan, for å gi tittelforbindelsen (0,36 g, 77%). MS (ESI)  $m/z$  792 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Eksempel 205E: Dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

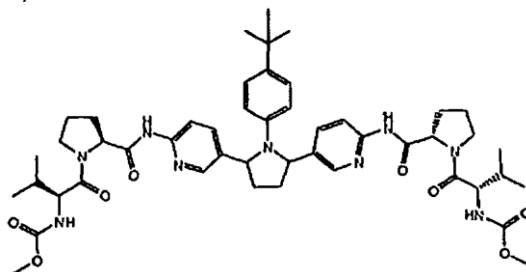
25 Produktet fra eksempel 205D ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i eksemplene 19D og 19E (man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre og erstattet HATU med HOBT og EDC) for å gi tittelforbindelsen (13,5 mg, 3%). <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  1,08-0,89 (m, 12H), 1,88-1,73 (m, 2H), 2,32-1,93 (m, 10H), 2,62 (t,  $J$  = 6,9, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,77-3,67 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 4,20 (d,  $J$  = 8,0, 2H), 4,56-4,45 (m, 2H), 5,26 (d,  $J$  = 6,5, 2H), 6,42 (d,  $J$  = 8,8, 2H), 6,98 (d,  $J$  = 7,6, 2H), 7,17 (d,  $J$  = 7,4, 2H), 7,27 (t,  $J$  = 7,8, 2H), 7,52-7,37 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z$  906 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 904 ( $M-H$ )<sup>+</sup>.





**Eksempel 206: Dimetyl-(((2R,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Produktet fra eksempel 206 ble isolert fra rensenvannet fra eksempel 205E (12,5 mg, 3%), <sup>1</sup>H NMR (TPA salt) (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,90 (dt, J = 6,2, 10,3, 12H), 2,23 -1,73 (m, 12H), 2,47-2,39 (m, 6H), 3,52 (d, J = 3,3, 4H), 3,89-3,73 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 4,44 (dd, J = 4,9, 7,8, 2H), 4,83 (t, J = 5,5, 2H), 6,50 (d, J = 8,7, 2H), 7,36-7,15 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,7, 2H), 7,73-7,57 (m, 4H), 10,04 (d, J = 10,0, 2H). MS (ESI) m/z 906 (M+H)<sup>+</sup>, 904 (M-H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 207: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat addimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

**Eksempel 207A: 1,4-bis(6-Klorpyridin-3-yl)butan-1,4-dion**

Sinkkloridet (3,04 g, 22,82 mmol), tert-butylalkohol (1,576 mL, 16,71 mmol) og dietylamin (1,731 mL, 16,71 mmol) ble slått sammen i benzen (12 mL). Den dannede oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer inntil alt det faste stoff var løst opp. Til denne oppslemming tilsatte man 1-(6-klorpyridin-3-yl)etanon (2,60 g, 16,71 mmol; litteraturhenvising: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092), fulgt av 2-brom-1-(6-klorpyridin-3-yl)etanon (2,61 g, 11,14 mmol; litteraturhenvising: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092). Den dannede klargule oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 88 timer. Den tyktflytende reaksjonsblandingen ble behandlet med 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL), omrørt i 30 min, filtrert og tørket for å gi tittelforbindelsen (2,91g, 85%) som et fast stoff.

**Eksempel 207B: 1,4-bis(6-Klorpyridin-3-yl)butan-1,4-diol**

Produktet fra eksempel 207A (2,90 g, 9,38 mmol) og natriumborhydrid (0,745g, 19,70 mmol) ble slått sammen i etanol (94 mL) ved 0°C. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 6 timer. Løsemidlet ble inndampet og residuet ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med vann og saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (2,62 g, 89%).

**Eksempel 207C: 1,4-bis(6-Klorpyridin-3-yl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat**

Produktet fra eksempel 207B (2,23 g, 7,12 mmol) og trietylamin (2,98 mL, 21,36 mmol) ble slått sammen i diklormetan (50 mL). Blandingen ble avkjølt til -20°C og metansulfonylchlorid (1,383 mL, 17,80 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble inndampet for å gi tittelproduktet (omtrent 3,34 g), som ble brukt direkte for den neste reaksjon.

**Eksempel 207D: 5,5'-(1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-klorpyridin)**

Produktet fra eksempel 207C (3,34 g, 7,12 mmol) og 4-tert-butylanilin (6,38 g, 42,7 mmol) ble slått sammen i DMF (20 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat/heksan (5% til 30%) for å gi tittelforbindelsen (2,95 g, 97%) som et gult fast stoff som en blanding av stereoisomerer.

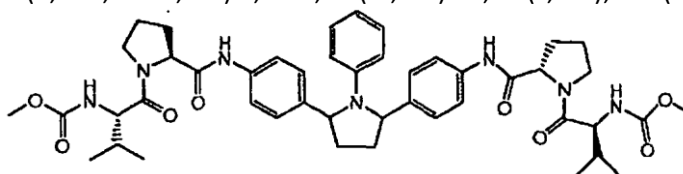
**Eksempel 207E: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-**

**(((2R,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Produktet fra eksempel 207D (0,171 g, 0,40 mmol), produktet fra eksempel 116C (0,326 g, 1,200 mmol), cesiumkarbonat (0,365 g, 1,120 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,022 g, 0,024 mmol) og (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(difenylfosfin) (0,042 g, 0,072 mmol) ble slått sammen i

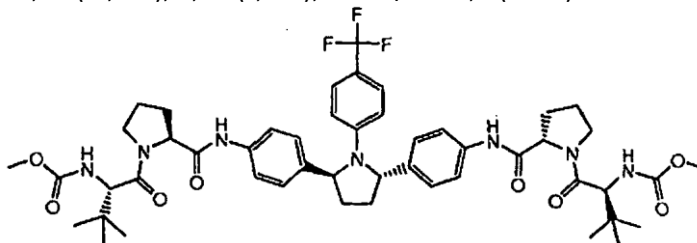
dioksan (4 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 min og omrørt ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved

kromatografi på kiselgel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (5 mg, 1%) som en blanding av *trans*-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (t, J=6,41 Hz, 6H) 0,92 (t, J=7,32 Hz, 6H) 1,12 (s, 9H) 1,68-1,75 (m, 2H) 1,81-1,99 (m, 8H) 2,07-2,18 (m, 2H) 2,50-2,53 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,64 (m, 2H) 3,78-3,86 (m, 2H) 3,98-4,03 (m, 2H) 4,55-4,63 (m, 2H) 5,27 (d, J=6,26 Hz, 2H) 6,18-6,27 (m, 2H) 6,99 (dd, J=8,77, 1,60 Hz, 2H) 7,28-7,37 (m, 2H) 7,59 (dd, J=8,62, 2,06 Hz, 2H) 7,96 (d, J=8,39 Hz, 2H) 8,12-8,20 (m, 2H) 10,53 (s, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 896,6 (M+H)<sup>+</sup>.



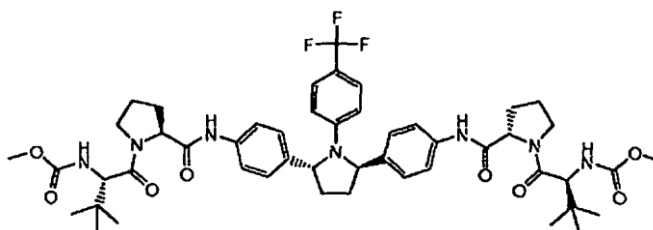
**Eksempel 208: Dimetyl-(((2S,5S)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-(((2R,5R)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Tittelforbindelsen ble isolert fra eksempel 85C som tilleggsprodukt. <sup>1</sup>H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,83-0,88 (m, 6H), 0,88-0,94 (m, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,79-2,02 (m, 8H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 4,01 (t, J=8,3 Hz, 2H), 4,38-4,43 (m, 2H), 5,16 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,39 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,90 (t, J=7,9 Hz, 2H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 9,97 (s, 2H); MS m/z 838,4 (M+H)<sup>+</sup>.



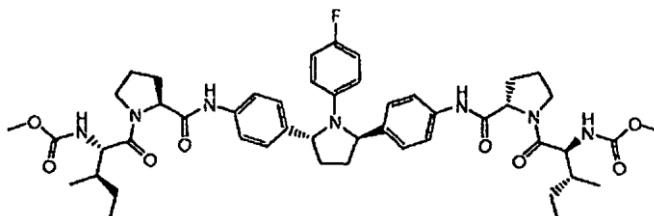
**Eksempel 209: Dimetyl-(((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat**

Produktet fra eksempel 23C ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med 40% 2-PrOH:EtOH (1:1)/60% heksan. Tittelforbindelsen var den første av 2 komponenter som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 (s, 18H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 4,21 (d, J=8,89 Hz, 2H), 4,38-4,48 (m, 2H), 5,27 (d, J=6,51 Hz, 2H), 6,37 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,25 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,57 Hz, 4H), 10,02 (s, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 951,6 (M+H)<sup>+</sup>.



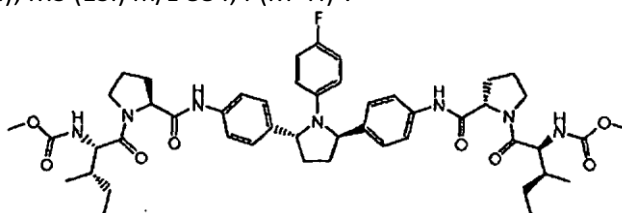
**Eksempel 210: Dimetyl-(((2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 23C ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med 40% 2-PrOH:EtOH (1:1)/60% heksan. Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 4,20 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 4,38-4,47 (m, 2H), 5,28 (d, *J*=6,18 Hz, 2H), 6,36 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 7,07 (d, *J*=8,89 Hz, 2H), 7,14 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 7,25 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 10,03 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 951,4 (M+H)<sup>+</sup>.



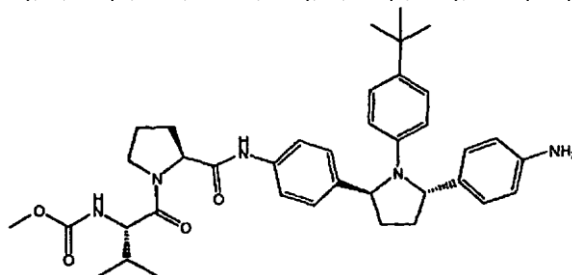
**Eksempel 211: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S,3R)-3-metyl-1-oksoptan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 25 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med 50% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 50% heksan. Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,92 (m, 12H), 1,05-1,19 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,69-1,96 (m, 6H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,42 (dd, *J*=7,81, 5,20 Hz, 2H), 5,16 (d, *J*=6,29 Hz, 2H), 6,20 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,77 (t, *J*=8,95 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*=8,46 Hz, 4H), 7,49 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 9,97 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 884,4 (M+H)<sup>+</sup>.



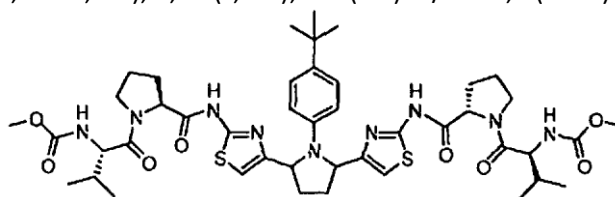
**Eksempel 212: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S,3S)-3-metyl-1-oksoptan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Produktet fra eksempel 24 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med 50% 2-PrOH:EtOH (1:1)/50% heksan. Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (t, *J*=7,37 Hz, 6H), 0,88 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 1,02-1,18 (m, 2H), 1,41-1,59 (m, 2H), 1,59-1,75 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,74-3,89 (m, 2H), 4,07 (t, *J*=8,95 Hz, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 5,16 (d, *J*=6,18 Hz, 2H), 6,20 (dd, *J*=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,78 (t, *J*=8,95 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*=8,46 Hz, 4H), 7,35 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 7,50 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 884,4 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 213: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-[(2S,5S)-5-(4-aminofenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-L-prolinamid**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 37B (17,7 mg, 0,065 mmol) og produktet fra eksempel 37E (50 mg, 0,130 mmol) i vannfritt DMSO (1,3 mL) tilsatte man HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) og Hunig'sBase (0,015 mL, 0,084 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min, og ble deretter fordelt mellom H<sub>2</sub>O (5 mL) og EtOAc (3 x 5 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemiddel ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-5% MeOH i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen (20 mg, 24%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (d, J=6,72 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,72 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,79-2,06 (m, 4H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 4,02 (t, J=8,51 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=8,08, 4,83 Hz, 1H), 4,83-4,94 (m, 2H), 5,02 (d, J=7,16 Hz, 0,5H), 5,08 (d, J=7,59 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J=8,78 Hz, 2H), 6,48 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,57 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,35 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,57 Hz, 2H), 9,97 (s, 1H); MS (ESI) m/z 640,3 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 214: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))-bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

**Eksempel 214A: Dietyl 1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylat**

En oppløsning av dietyl-meso-2,5-dibromadipat (2,0 g, 5,55 mmol) og 4-tert-butylanilin (3,32 g, 22,22 mmol) i dimetoksyetan (12 mL) ble omrørt under tilbakesløp i 10 h. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom EtOAc (100 mL) og 1N vandig HCl (2x100 mL), og det organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-20% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen som en olje (1,95 g, kvant.). <sup>1</sup>H NMR viste en 3:2-blanding av cis:trans pyrrolidin-isomerer.

**Eksempel 214B: 1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylsyre**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 214A (1,95 g, 5,61 mmol) i MeOH (50 mL) tilsatte man en oppløsning av NaOH (0,95 g, 23,8 mmol) i H<sub>2</sub>O (10 mL). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble inndampet under vakuum til ca. 10 mL og ble helt i 1N HCl (50 mL). Blandingen ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lyseorange fast stoff (1,42 g, 87%) som en blanding av stereoisomerer.

**Eksempel 214C: trans-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylsyre**

Produktet fra eksempel 214B ble underkastet kolonnekromatografi på C18-silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 10-60% acetonitril i H<sub>2</sub>O (0,1% TFA). Tittelforbindelsen var den første av 2 hovedkomponenter som ble eluert.

**Eksempel 214D: 1,1'-(trans-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-diazoetanon)**

Til en oppløsning av produktet fra eksempel 214C (0,963 g, 3,31 mmol) i tørt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) ved 0°C tilsatte man oksalyklorid (1,157 mL, 13,22 mmol) fulgt av 2-3 dråper DMF, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min inntil man ikke lenger observerte noen bobling. Den avkjølte blanding ble konsentrert ved inndamping med tørr N<sub>2</sub>, og residuet ble løst opp i tørt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Til

oppløsningen ved 0°C tilsatte man en oppløsning av diazometan i Et<sub>2</sub>O (~0,6 M, 20 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 1h. Blandingen ble inndampet under vakuu, og råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-100% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,54 g, 48%).

5 **Eksempel 214E: 4,4'-(trans-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)ditiazol-2-amin**

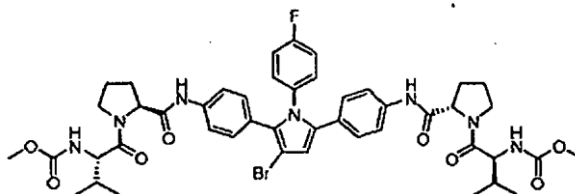
En oppløsning av produktet fra eksempel 214D (0,50 g, 1,47 mmol) i Et<sub>2</sub>O (10 mL) ble behandlet dråpevis med 48% vandig hydrogenbromid (0,500 mL, 4,42 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Vann (1 mL) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuu. Residuet ble løst opp i EtOH (15 mL). Til den dannede oppløsning tilsatte man tiourea (0,45 g, 5,89 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og deretter inndampet til ca. 1 mL. Vann (10 mL) ble tilsatt, og pH ble nøytralisert ved bruk av mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>. Det dannede faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket under vakuu for å gi tittelforbindelsen (0,455 g, 77%).

15 **Eksempel 214F: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(trans-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksylat**

En blanding av produktet fra eksempel 214E (0,2 g, 0,501 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,431 g, 2,002 mmol) og N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (1,151 g, 6,01 mmol) i DMF (4 mL) og pyridin (4 mL) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fordelt mellom 1N vandig HCl og EtOAc (3x), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuu. Råproduktet ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel ved bruk av en løsemiddelgradient fra 0-100% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 g, 71%) som en blanding av trans-diastereomerer.

25 **Eksempel 214G: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))-bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat**

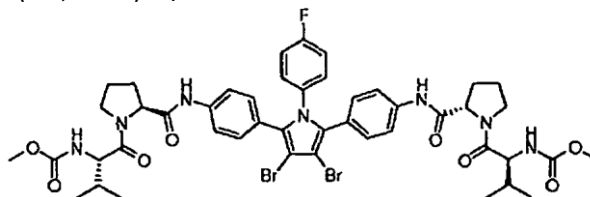
En oppløsning av produktet fra eksempel 214F ble omrørt i 2N HCl i dioksan (0,4 mL) i 1h og deretter inndampet under vakuu. Residuet ble underkastet prosedyren beskrevet i eksempel 10 for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer. <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,80-0,97 (m, 14H), 1,12-1,16 (m, 9H), 1,69-2,06 (m, 8H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 6H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,77-3,91 (m, 2H), 3,95-4,06 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, J=7,16 Hz, 1H), 5,08-5,17 (m, 2H), 6,31 (t, J=8,24 Hz, 2H), 6,70 (d, J=21,04 Hz, 2H), 7,02 (dd, J=8,67, 6,40 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,35 Hz, 2H), 12,24 (s, 2H).



35 **Eksempel 215: Dimetyl-([3-brom-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis[benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]])biskarbamat**

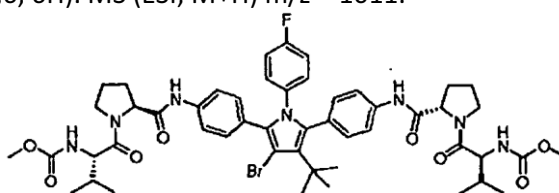
Til en suspensjon av produktet fra eksempel 51 (455 mg, 0,534 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,7 mL) tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (95 mg, 0,534 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,7 mL). Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter inndampet under redusert trykk og triturerert med dietyleter for å gi en blanding av forbindelser som ble underkastet reversfase-HPLC-rensing eluert med en gradient fra 60-100% MeOH i 10mM ammonium acetat for å gi tittelforbindelsen (84 mg, 17% utbytte). <sup>1</sup>H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7, 2H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,30 (d, J = 7,7, 2H), 7,15-7,03 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,7, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H),

4,01 (t,  $J = 7,7$ , 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,66- 3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 8H), 0,97-0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 933$ .



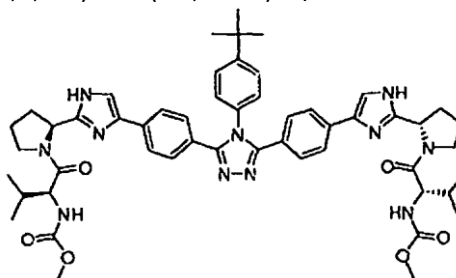
**Eksempel 216: Dimetyl-([3,4-dibrom-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat**

Tittelforbindelsen ble dannet som tilleggsprodukt i eksempel 215. Blandingsproduktene ble underkastet reversfase-HPLC-rensing eluert med en gradient fra 60-100% MeOH i 10mM ammoniumacetat for å gi tittelforbindelsen (125 mg, 23% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10,08 (bs, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,7$ , 4H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 8H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,01 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,21-2,05 (m, 2H), 2,05-1,78 (m, 8H), 0,91 (d,  $J = 6,7$ , 6H), 0,86 (d,  $J = 6,6$ , 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 1011$ .



**Eksempel 217**

Tittelforbindelsen ble dannet som et biprodukt i eksempel 215. Blandingsproduktene ble underkastet reversfase-HPLC-rensing eluert med en gradient fra 60-100% MeOH i 10mM ammoniumacetat for å gi tittelforbindelsen (61 mg, 12% utbytte).  $^1\text{H}$  NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10,00 (s, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,7$ , 2H), 7,38 (d,  $J = 8,9$ , 2H), 7,29 (d,  $J = 6,6$ , 2H), 7,14 (d,  $J = 7,3$ , 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,89 (t,  $J = 8,7$ , 2H), 4,37 (dd,  $J = 4,9$ , 7,4, 2H), 4,00 (t,  $J = 8,4$ , 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (dd,  $J = 2,1$ , 6,6, 6H), 0,86 (d,  $J = 6,4$ , 6H). MS (ESI; M+H)  $m/z = 989$ .



**Eksempel 218: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-((4-((4-tert-butylfenyl)-5-(4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

**Eksempel 218A: 4-Brom-N'-(4-brombenzoyl)benzoylhydrazid**

Man løste opp ekvimolare mengder 4-brombenzohydrazid (1,097 g, 5 mmol) og 4-brombenzoylchlorid (1,120 g, 5 mmol) i vannfritt pyridin (25 mL) under nitrogen og varmet opp til tilbaketøpstemperaturen (oljebad 135°C) i 6 h. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, helte blandingen i absolutt EtOH (100 mL) og avkjølte i en fryser over natten for å gi hvite krystaller. Man samlet de faste stoffer ved vakuumfiltrering, vasket dem med absolutt EtOH (2 x 5 mL) og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (953 mg, 48%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 7,75 (d,  $J=8,57$  Hz, 4H), 7,86 (d,  $J=8,46$  Hz, 4H), 10,63 (s, 2H); MS (ESI-)  $m/z$  395/397/399 (M-H)- med to brominer.

**Eksempel 218B: 3,5-bis(4-Bromfenyl)-4-(4-tert-butylfenyl)-4H-1,2,4-triazol**

I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe, utstyrt med en septum og spylt med nitrogen, løste man opp 4-tert-butylanilin (450 mg, 3,01 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (1,5 mL), og oppløsningen ble avkjølt til 0°C. En oppløsning av fosforoksyklorid (0,047 mL, 0,502 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (0,5 mL) ble langsomt tilsatt dråpevis fra en gasstett sprøyte. Etter fullført tilsetning, fjernet man kjølebadet og rørte om ved romtemperatur i 1 h for å danne fosforyltriimidet *in situ* (reaksjonsblandingen ble progressivt tilsløret). Deretter tilsatte man produktet fra eksempel 218A (200 mg, 0,502 mmol), erstattet septum med en tilbakeløpskondensator, og varmet opp reaksjonsblandingen i et oljebad ved 200°C i 4 h. Man kjølte ned den lysebrune oppløsning til romtemperatur og plasserte den deretter i en fryser i 3 dager, og samlet et elfenbenshvitt fast stoff (20 mg, 4-brom-N-(4-tert-butylfenyl)benzamid-biprodukt) ved vakuumfiltrering. Filtratet ble behandlet med heksan (~50 mL), og den slørete oppløsningen ble avkjølt i en fryser i 30 min. Man samlet et elfenbenshvitt fast stoff (73 mg) ved vakuumfiltrering og dampet inn filtratet ved rotasjonsfordampning til en oppløsning av produkt i 1,2-diklorbenzen. Sistnevnte ble rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm leie, gradient av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og 30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et fnuggete hvitt fast stoff (154 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9H), 7,06 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,43 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,46 (d, J=8,57 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 510/512/514 (M+H)<sup>+</sup> med to brominer.

**Eksempel 218C: 4-(4-tert-Butylfenyl)-3,5-bis((4(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-fenyl)-4H-1,2,4-triazol**

Man fylte en ovnstørket 25-mL rundbunnet kolbe, spylt med nitrogen, med produktet fra eksempel 218B (144,2 mg, 0,282 mmol), bis(pinakalato)dibor (215 mg, 0,846 mmol), kaliumacetat (90 mg, 0,917 mmol) og vannfritt dioksan (1,5 mL). Man spylte blandingen med nitrogen i 30 min og tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (23,03 mg, 0,028 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, erstattet gummiseptumen med en glasskork og varmet opp i et oljebad (85°C) i 2 h. Man kjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, vakuumfiltrerte gjennom et lite leie av celitt 545, vasket katalysatoren grundig med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og dampet inn filtratet ved rotasjonsfordampning til en mørkebrun olje. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 1:1 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi et mørkebeige fast stoff (230 mg). Man rensset igjen ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) under eluering med for å gi tittelforbindelsen som et beige fast stoff (171 mg, 100%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,27 (s, 9H), 1,33 (s, 24H), 7,06 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,38-7,47 (m, 6H), 7,71 (d, J=7,92 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>, 1211 (2M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 218D: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-(4,4'-(4-(4-tert-butylfenyl)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat**

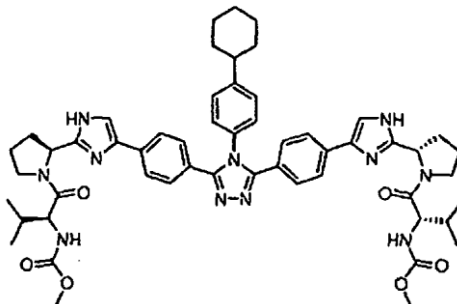
Man fylte et nitrogen-spylt mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) med produktet fra eksempel 218C (171 mg, 0,282 mmol), produktet fra eksempel 26D (223 mg, 0,706 mmol) og en blanding av absolutt EtOH (1,5 mL) og toluen (1,5 mL), og deretter tilsatte man 1M vandig natriumkarbonat (0,706 mL, 0,706 mmol) og spylte blandingen med nitrogen i 20 min. Man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (23,07 mg, 0,028 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, forseglet røret med en aluminium-krympekork og varmet opp i en mikrobølgerektor (Personal Chemistry Emrys Creator) med omrøring ved 100°C i 1 h. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet den i EtOAc (75 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult fast stoff (330 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm, gradient av 4%, 6%, 8%, og 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (135 mg, 58%). MS (ESI+) m/z 824 (M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 218E: 4-(4-*tert*-Butylfenyl)-3,5-bis(4-(2-((*S*)-pyrrolidino-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol**

Man løste opp produktet fra eksempel 218D (131,5 mg, 0,160 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) under nitrogen, tilsatte trifluoreddiksyre (1 mL, 12,85 mmol) og rørte om ved 25°C i 30 min. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, tok opp residuet i 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), ekstraherte den vandige fase med 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 mL), tørket de sammenslåtte organiske ekstrakter over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man tok opp residuet i 1:5 vol/vol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan og dampet inn under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff (114 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (s, 9H), 1,66-1,94 (m, 6H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,80-3,07 (m, 4H), 3,70-3,86 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,34 (d, *J*=4,01 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=8,08 Hz, 6H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,68 (d, *J*=8,35 Hz, 4H), 11,90 (s, 2H); MS (ESI+) 624 (M+H)<sup>+</sup>; (ESI-) *m/z* 622 (M-H)<sup>-</sup>.

**Eksempel 218F: (Metyl-((2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl]fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen, løste man opp produktet fra eksempel 218E (50 mg, 0,080 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) og kjølte ned til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (*S*)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylsmørsyre (29,5 mg, 0,168 mmol), HOBt-hydrat (27,6 mg, 0,180 mmol), EDAC (35,3 mg, 0,180 mmol) og *N*-metylmorfolin (0,035 mL, 0,321 mmol). Man rørte om oppløsningen ved 25°C i 15 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet i EtOAc (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), H<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et elfenbenshvitt fast stoff (72 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonnes, gradient av 6% til 8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (49 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 0,86 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,79-2,01 (m, 5H), 2,03-2,22 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,86 (m, 4H), 4,04 (t, *J*=8,35 Hz, 2H), 5,04 (dd, *J*=6,67, 3,20 Hz, 2H), 7,23-7,43 (m, 8H), 7,48-7,60 (m, 4H), 7,61-7,73 (m, 4H), 11,77-12,21 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 939 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 219: Metyl-((2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[4-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl]fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

**Eksempel 219A: 3,5-bis(4-Bromfenyl)-4-(4-cykloheksylfenyl)-4*H*-1,2,4-triazol**

I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe, utstyrt med en septum og spylt med nitrogen, løste man opp 4-cykloheksylanilin (545 mg, 3,01 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (1,5 mL), og oppløsningen ble avkjølt til 0°C. En oppløsning av fosforoksyklorid (78 mg, 0,502 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (0,5 mL) ble tilsatt langsomt dråpevis fra en gassett sprøyte. Reaksjonsblandingen ble til en fast gel som det ikke gikk å røre om. Man fjernet kjølebadet, tilsatte ytterligere 1,2-diklorbenzen (0,5 mL), lydbehandlet blandingen og rørte om den tykke suspensjon ved romtemperatur i 1hr for å danne fosforyltriamidet *in situ*. Man tilsatte produktet fra eksempel 218A (200 mg, 0,502 mmol), erstattet septum med en tilbakesløpskondensator og varmet opp reaksjonsblandingen i et oljebad ved 200°C i 4 h under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble raskt til en gullfarget oppløsning etter tilbakesløpsbehandling. Man avkjølte



oppløsningen til romtemperatur og renses ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm, gradient av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> til 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> til 40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi tittelforbindelsen som et fnuggete hvitt fast stoff (201 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19-1,33 (m, 1H) 1,35-1,50 (m, 4H) 1,78 (d, J=14,42 Hz, 1H) 1,84-1,98 (m, 4H) 2,51-2,65 (m, 1H) 7,04 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,28 (d, J=8,57 Hz, 6H) 7,43 (d, J=8,57 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 536/538540 (M+H)<sup>+</sup>, 1072/1074/1076 (2M+H)<sup>+</sup> med to brominer.

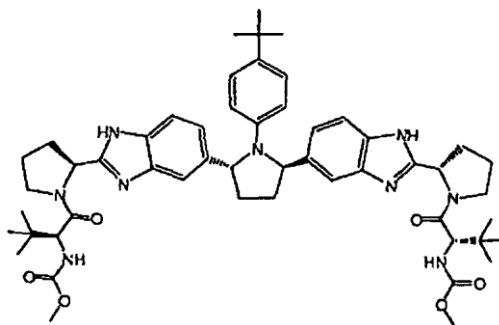
**Eksempel 219B: 4-(4-Cykloheksylfenyl)-3,5-bis(4(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaboralan-2-yl)-fenyl)-4H-1,2,4-triazol**

Man fylte en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe, spylt med nitrogen, med produktet fra eksempel 219A (100 mg, 0,186 mmol), bis(pinakalato)dibor (142 mg, 0,558 mmol), kaliumacetat (59,4 mg, 0,605 mmol) og vannfritt dioksan (3 mL). Man spylte den tyktflytende hvite blandingen med nitrogen i 30 min, tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (15,20 mg, 0,019 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, erstattet gummiseptum med en glasskork og varmet opp i et oljebad (85°C). Reaksjonsblandingen ble homogen etter oppvarming og mørknet med tiden til en rødbrun farge. TLC (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Etter 2 h, avkjølte man reaksjonsblandingen til romtemperatur, tilsatte ytterligere bis(pinakalato)dibor (71 mg, ~1,5 ekv) og kaliumacetat (30 mg, ~1,75 ekv) og varmet opp i 1 h ved 85°C. Man avkjølte den brunfargede reaksjonsblanding til romtemperatur, vakuumfiltrerte gjennom et lite leie av celitt 545, vasket de samlede faste stoffer grundig med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til et brunt skum. Man renses ved silikagel-flashkromatografi (Alltech Extract-Clean column, 10g bed) under eluering med 30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi produktet som en lysebrun olje (190 mg). Man renses igjen ved silikagel-flashkromatografi (Alltech Extract-Clean column, 10g bed) under eluering med 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for å gi tittelforbindelsen som et lysebeige skum (122 mg, 100%). MS (ESI+) m/z 632 (M+H)<sup>+</sup>, 1263 (2M+H)<sup>+</sup>.

**Eksempel 219C: Metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbam**

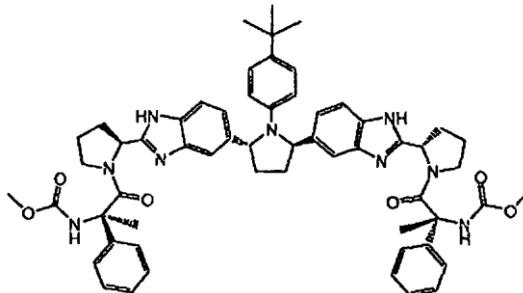
Man fylte et nitrogen-spylt mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) med produktet fra eksempel 219B (118 mg, 0,187 mmol), produktet fra eksempel 126G (174 mg, 0,467 mmol) og en blanding av absolutt EtOH (1 mL) og toluen (1 mL), deretter tilsatte man 1M vandig natriumkarbonat (0,467 mL, 0,467 mmol) og spylte blandingen med nitrogen i 20 min. Man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)-diklorid-diklormetan-kompleks (15,26 mg, 0,019 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, forseglet røret med en aluminium-krympekork og varmet opp i en mikrobølgeraktor (Personal Chemistry Emrys Creator) med omrøring ved 100°C i 1 h. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet den i EtOAc (50 mL), vasket med H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og dampet inn ved rotasjonsfordampning til et fast stoff. Man renses ved flash-kromatografi (silikagel, trinnsvis gradient 5% til 8% til 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for å gi produktet som et brunt fast stoff (72 mg) som ble ~85% rent (2 hoved-urenheter). Man løste opp det urene produkt i 1,5 mL 1:1 vol/vol MeOH/DMSO og renses ved RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, 40mm Module med Nova Pak H C<sub>18</sub> 6mm 40x100mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 95:5 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H<sub>2</sub>O/AcCN, deretter i 10 min til 100% AcCN ved 20 mL/min. De rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til et lite volum, fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub> (50 mL) og mettet vandig NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), atskilte sjiktene, tørket det organiske ekstrakt over vannfritt MgSO<sub>4</sub>, filtrerte og dampet inn ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (34,5 mg, 19%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,83 (d, J=6,72 Hz, 6H) 0,86 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,29-1,47 (m, 5H) 1,65-2,01 (m, 12H) 2,04-2,21 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,72-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,40 Hz, 2H) 5,04 (dd, J=6,89, 3,20 Hz, 2H) 7,23-7,40 (m, 10H) 7,51-7,72 (m, 6H) 11,84 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 965 (M+H)<sup>+</sup>.

Eksemplene 220-308 ble fremstilt på analog måte i henhold til fremgangsmåtene og betingelsene som ble illustrert i skjemaene og eksemplene ovenfor.



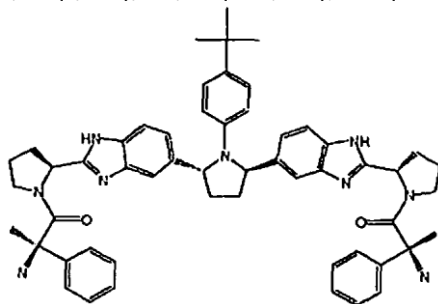
**Eksempel 220: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl]karmamat**

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (d,  $J=13,55$  Hz, 18H), 1,07 (s, 9H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,91-2,09 (m, 4H), 2,10-2,26 (m, 4H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,74-3,90 (m, 4H), 4,23 (dd,  $J=8,78$ , 4,55 Hz, 2H), 5,09-5,23 (m, 2H), 5,31-5,43 (m, 2H), 6,26 (d,  $J=8,89$  Hz, 2H), 6,84-6,97 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J=8,29$ , 2,55 Hz, 2H), 7,12 (t,  $J=9,43$  Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 7,45 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  916 (M+H) $^+$ .



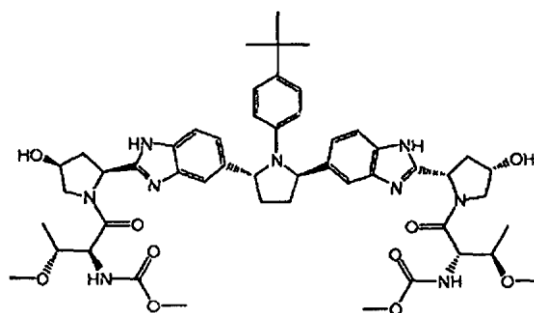
10 **Eksempel 221: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy})bis{1H-benzimidazol-5,2-diy}(2S)pyrrolidin-2,1-diy}[(2R)-1-okso-2-fenylpropan-1,2-diy]}biskarmamat**

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,03-1,10 (m, 9H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,67 (d,  $J=16,70$  Hz, 6H), 1,70-1,95 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,61-3,91 (m, 1H), 5,08-5,22 (m, 2H), 5,29-5,49 (m, 2H), 6,21-6,39 (m, 2H), 6,84-6,99 (m, 2H), 7,07-7,50 (m, 17H), 7,53 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 12,10 (to s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  984 (M+H) $^+$ .



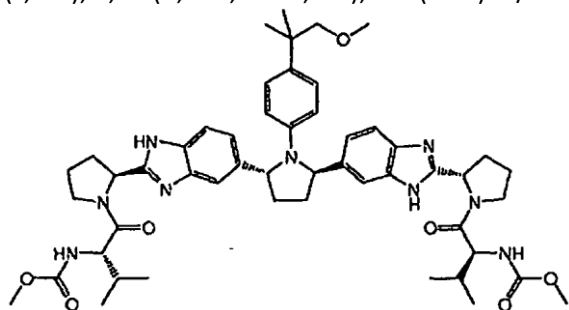
20 **Eksempel 222: (2R,2'R)-1,1'-(((2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy})bis[1H-benzimidazol-5,2-diy}(2S)pyrrolidin-2,1-diy}] bis(2-amino-2-fenylpropan-1-on)**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 (s, 9H), 1,55-1,66 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,83-2,02 (m, 5H), 1,93 (s, 6H), 2,12-2,31 (m, 3H), 2,57 (d,  $J=3,90$  Hz, 2H), 5,26-5,36 (m, 2H), 5,41-5,57 (m, 2H), 6,30 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,47-7,66 (m, 13H), 8,43 (s, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  868 (M+H) $^+$ .



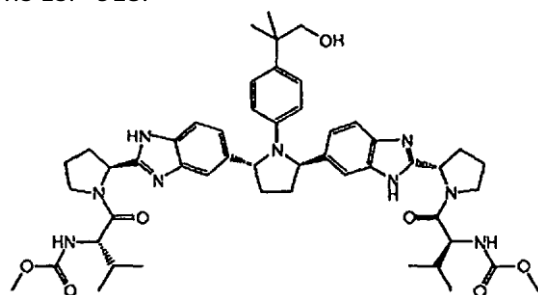
**Eksempel 223: Metyl-((2S,3R)-1-((2S,4S)-2-{5-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S,4S)-4-hydroksy-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydroksypyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 (d,  $J=5,96$  Hz, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,74 (d,  $J=5,64$  Hz, 2H), 2,06-2,15 (m, 3H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,55 (s, 6H), 3,72 (dd,  $J=9,65$ , 2,39 Hz, 3H), 3,94 (dd,  $J=10,25$ , 4,72 Hz, 2H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,38 (t,  $J=7,10$  Hz, 1H), 4,44-4,53 (m, 2H), 5,26 (dd,  $J=8,46$ , 4,23 Hz, 2H), 5,49 (d,  $J=5,53$  Hz, 2H), 6,25 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 6,94 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J=8,46$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J=7,59$  Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,69 (d,  $J=7,92$  Hz, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  952 (M+H) $^+$ .



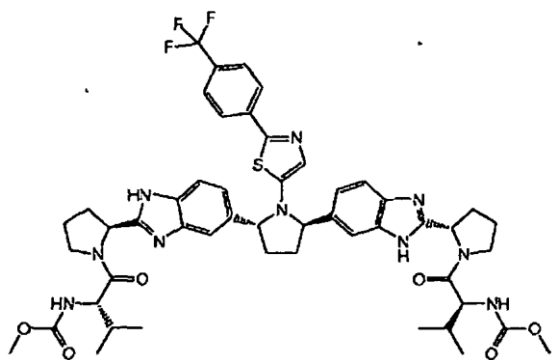
10 **Eksempel 224: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(1-metoksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,04 (s, 6H) 1,69 (d,  $J=4,34$  Hz, 2H) 1,85-1,94 (m, 2H) 1,95-2,03 (m, 6H) 2,13-2,25 (m, 2H) 2,53-2,63 (m, 4H) 3,11 (s, 3H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05-4,15 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,25 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H) 6,87 (ddd,  $J=8,89$ , 4,77, 4,55 Hz, 2H) 7,07 (t,  $J=7,37$  Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,25-7,33 (m, 3H) 7,38 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 7,46 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H) 12,00-12,09 (m, 2H); MS ESI+ 918.



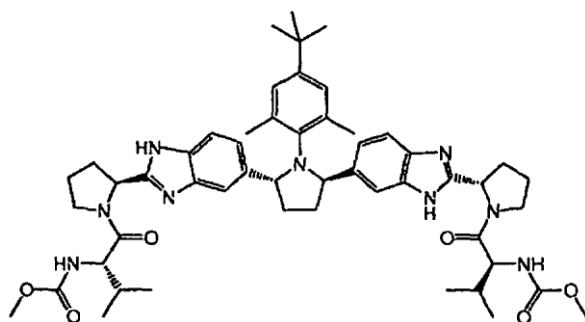
20 **Eksempel 225: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-[4-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,01 (d,  $J=2,60$  Hz, 6H) 1,64-1,72 (m, 2H) 1,91 (dd,  $J=14,42$ , 6,83 Hz, 2H) 1,95-2,05 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,11 (q,  $J=4,77$  Hz, 4H) 4,42 (s, 1H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,31-5,40 (m, 2H) 6,25 (d,  $J=8,78$  Hz, 2H) 6,83-6,92 (m, 2H) 7,07 (t,  $J=7,21$  Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,38 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,46 (d,  $J=8,35$  Hz, 1H) 11,99-12,06 (m, 2H); MS ESI+  $m/z$  904,5 (M+H) $^+$ .



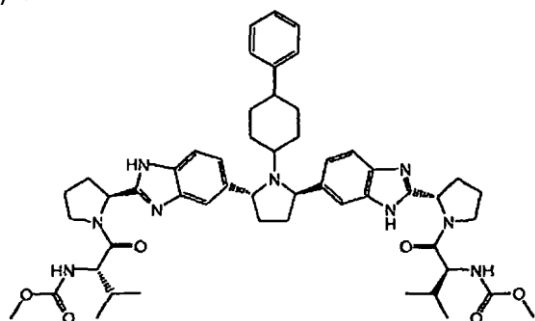
**Eksempel 226: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-{2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,73-0,91 (m, 12H) 1,79-1,95 (m, 4H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,27 (m, 2H) 2,69-2,76 (m, 2H) 3,43-3,50 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,78-3,88 (m, 4H) 4,01-4,10 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,43 (s, 1H) 7,09-7,18 (m, 2H) 7,27 (dd, J=8,24, 2,39 Hz, 2H) 7,35 (s, 1H) 7,41-7,46 (m, 2H) 7,51 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,57-7,62 (m, 2H) 7,64-7,70 (m, 2H) 12,12 (s, 2H); MS ESI+ m/z 983,4 (M+H)+.



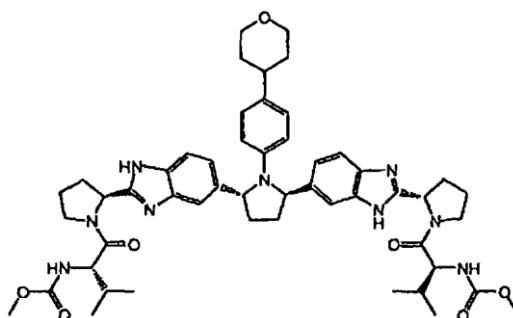
10 **Eksempel 227: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2,6-dimetylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

15 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,77-0,89 (m, 12H) 1,02 (s, 9H) 1,84-2,05 (m, 10H) 2,13-2,19 (m, 4H) 2,24-2,30 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,80 (s, 4H) 4,04 (t, J=8,08 Hz, 2H) 5,07-5,14 (m, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,61 (dd, J=5,10, 2,71 Hz, 2H) 7,06 (dd, J=11,87, 8,51 Hz, 2H) 7,20-7,37 (m, 6H) 11,89 (s, 1H) 11,99 (s, 1H); MS ESI+ m/z 916,6 (M+H)+.



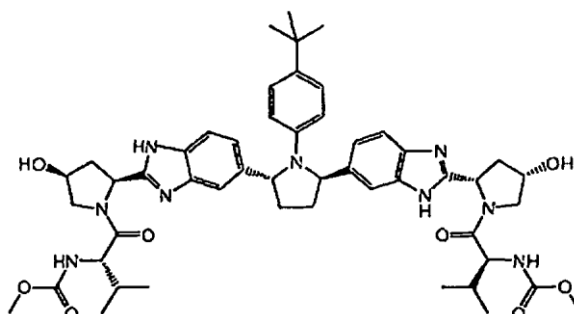
20 **Eksempel 228: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-(4-fenylcykloheksyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

25 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,78-0,93 (m, 12H) 1,15-1,44 (m, 4H) 1,46-1,59 (m, 2H) 1,67-1,78 (m, 2H) 1,84-1,96 (m, 4H) 1,98-2,10 (m, 4H) 2,14-2,27 (m, 4H) 2,67-2,75 (m, 2H) 3,07-3,21 (m, 1H) 3,45-3,52 (m, 1H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,91 (m, 4H) 4,03-4,13 (m, 2H) 4,64-4,73 (m, 2H) 5,17 (d, J=4,88 Hz, 2H) 7,00-7,06 (m, 2H) 7,09 (t, J=7,32 Hz, 2H) 7,14-7,24 (m, 3H) 7,30 (d, J=8,46 Hz, 2H) 7,38 (d, J=8,02 Hz, 1H) 7,43-7,50 (m, 3H) 12,00 (s, 2H); MS ES+ m/z 914.



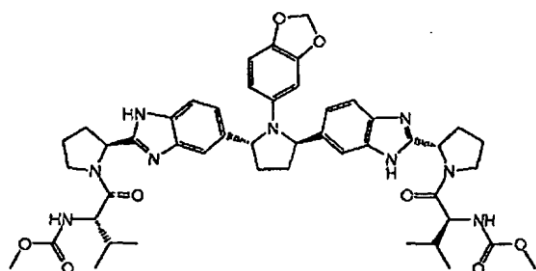
**Eksempel 229: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,73-0,94 (m, 12H) 1,41-1,60 (m, 6H) 1,65-1,75 (m, 2H) 1,86-1,94 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 4H) 2,14-2,24 (m, 4H) 2,37-2,46 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 7H) 4,02-4,10 (m, 2H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,32-5,39 (m, 2H) 6,26 (d,  $J=8,67$  Hz, 2H) 6,72-6,81 (m, 2H) 7,06 (t,  $J=7,64$  Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,31 (m, 3H) 7,37 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,45 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 12,00-12,05 (m, 2H); MS ESI $^+$  m/z 917 (M+H) $^+$ .



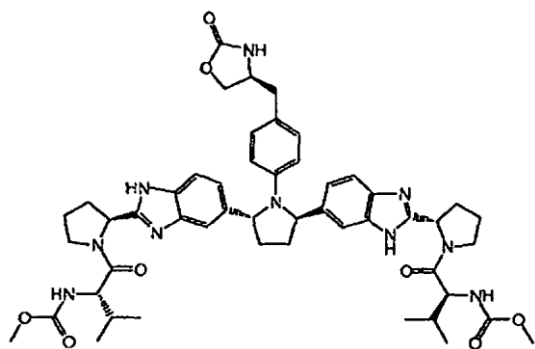
**Eksempel 230: Metyl-((2S)-1-((2S,4S)-2-(6-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S,4S)-4-hydroksy-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-4-hydroksypyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

15  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,67-0,91 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,69 (d,  $J=3,97$  Hz, 2H) 1,78-1,89 (m, 2H) 2,01 (d,  $J=13,12$  Hz, 2H) 2,37-2,44 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,67 (d,  $J=10,07$  Hz, 2H) 3,95-4,07 (m, 4H) 4,38 (s, 2H) 5,12 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 6,25 (d,  $J=8,54$  Hz, 2H) 6,34 (s, 2H) 6,86-6,94 (m, 2H) 7,09 (d,  $J=7,93$  Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,39-7,51 (m, 2H) 12,27 (d,  $J=21,05$  Hz, 2H); MS ESI $^+$  m/z 920.



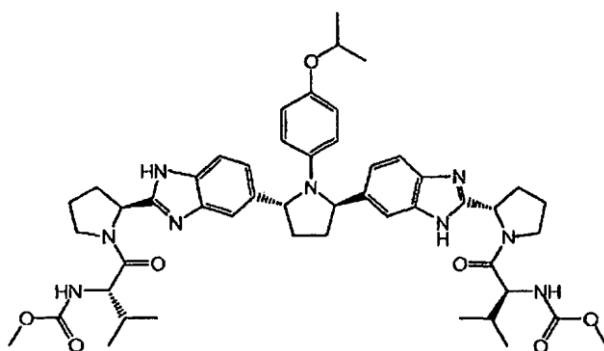
**Eksempel 231: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(1,3-benzodioksol-5-yl)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,78-0,91 (m, 12H) 1,64-1,72 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 6H) 2,14-2,24 (m, 4H) 3,29 (s, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,05-4,11 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,29-5,36 (m, 2H) 5,66 (d,  $J=2,93$  Hz, 1H) 5,70-5,75 (m, 2H) 5,99 (d,  $J=2,28$  Hz, 1H) 6,45-6,51 (m, 1H) 7,02-7,09 (m, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,31 (d,  $J=6,40$  Hz, 2H) 7,37 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,45 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 12,03 (s, 2H); MS TFA $^+$  m/z 876,8 (M+H) $^+$ .



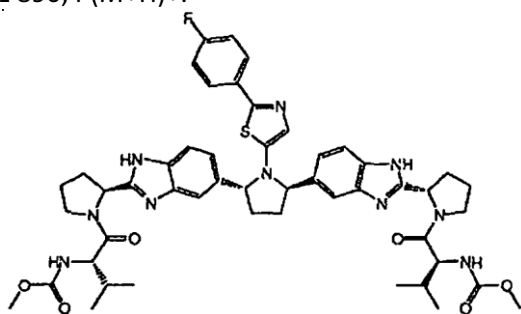
**Eksempel 232: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-[6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-(4-(((4S)-2-okso-1,3-oksazolidin-4-yl)metyl)-fenyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77-0,92 (m, 12H) 1,63-1,74 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 6H) 2,13-2,26 (m, 4H) 2,55-2,65 (m, 2H) 3,25-3,33 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 6H) 4,05-4,17 (m, 3H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,36 (d, J=5,10 Hz, 2H) 6,27 (d, J=8,57 Hz, 2H) 6,71-6,79 (m, 2H) 7,05 (t, J=9,60 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,27-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,63 (s, 1H) 12,03 (s, 2H); MS ESI+ m/z 931,5 (M+H)+.



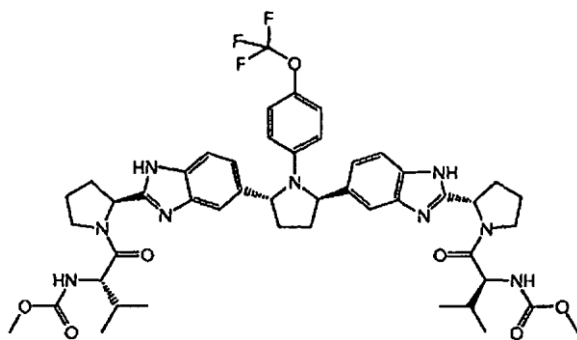
10 **Eksempel 233: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-(4-(propan-2-yloksy)fenyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,76-0,89 (m, 12H) 1,07 (t, J=5,42 Hz, 6H) 1,68 (d, J=3,47 Hz, 2H) 1,85-2,05 (m, 6H) 2,14-2,25 (m, 4H) 2,58 (d, J=4,77 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H) 4,13-4,25 (m, 1H) 5,08-5,20 (m, 2H) 5,32 (d, J=5,31 Hz, 2H) 6,23 (d, J=9,00 Hz, 2H) 6,45-6,55 (m, 2H) 7,05 (t, J=8,19 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,35 Hz, 1H) 12,02 (d, J=4,55 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 890,4 (M+H)+.



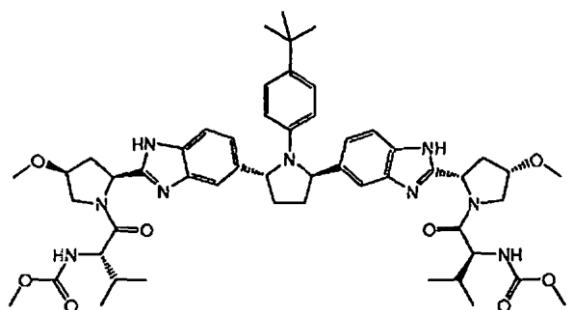
20 **Eksempel 234: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-[2-(4-fluorfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,85 (m, 12H) 1,77-1,83 (m, 2H) 1,87-1,93 (m, 2H) 1,95-2,06 (m, 4H) 2,14-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,03-4,10 (m, 2H) 5,12-5,18 (m, 2H) 5,28-5,35 (m, 2H) 7,06-7,16 (m, 5H) 7,28 (dd, J=8,29, 2,01 Hz, 2H) 7,33 (s, 1H) 7,40-7,45 (m, 2H) 7,47-7,55 (m, 3H) 12,10 (s, 2H); MS ESI+ m/z 933,4 (M+H)+.



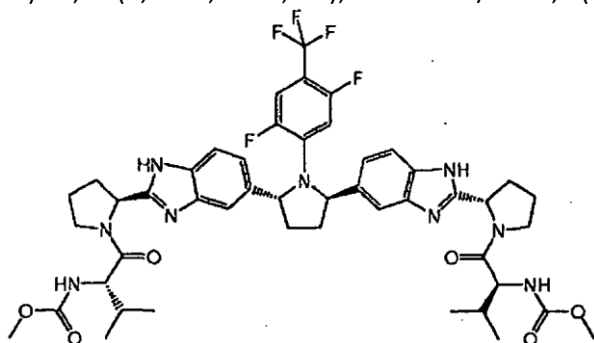
**Eksempel 235: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(S-((2R,5R)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74-0,87 (m, 12H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,86-1,92 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,23 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,88 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,84 Hz, 2H) 5,12 (t, J=7,05 Hz, 2H) 5,37-5,46 (m, 2H) 6,34 (d, J=9,11 Hz, 2H) 6,89 (q, J=7,30 Hz, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,47 (d, J=8,13 Hz, 1H) 12,06 (d, J=17,02 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 916,4 (M+H)+.



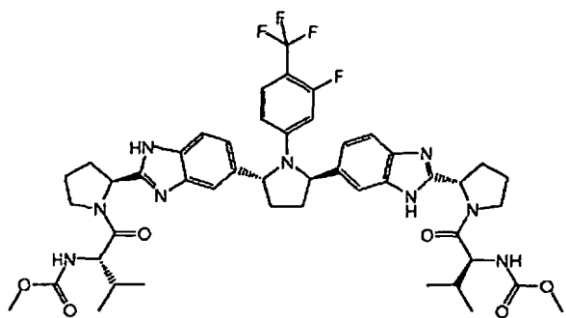
10 **Eksempel 236: Metyl-((2S)-1-((2S,4S)-2-{5-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S,4S)-4-metoksy-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

15 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,75-0,88 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,88-2,00 (m, 4H) 2,06-2,16 (m, 2H) 3,12-3,21 (m, 2H) 3,25 (d, J=4,23 Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 4,02-4,13 (m, 4H) 4,16-4,28 (m, 2H) 5,11 (td, J=9,38, 6,51 Hz, 2H) 5,35 (t, J=5,37 Hz, 2H) 6,23-6,28 (m, 2H) 6,90 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,06 (d, J=10,19 Hz, 2H) 7,22 (d, J=3,25 Hz, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,79 (d, J=18,32 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 948,5 (M+H)+.



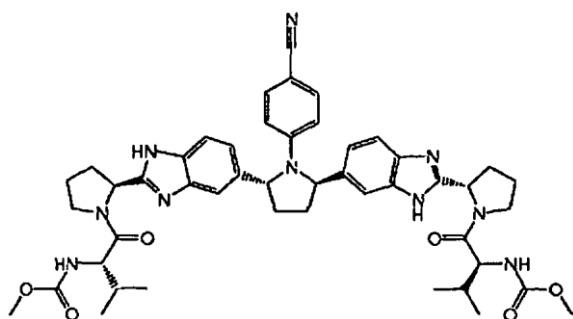
20 **Eksempel 237: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-[2,5-difluor-4-(trifluormetyl)fenyl]-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

25 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,74-0,90 (m, 12H) 1,74-1,83 (i, 2H) 1,86-1,93 (m, 2H) 1,94-2,05 (m, 4H) 2,13-2,25 (m, 4H) 3,44-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,88 (m, 4H) 4,06 (t, J=4,23 Hz, 2H) 5,10-5,16 (m, 2H) 5,63-5,74 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H) 7,04-7,20 (m, 4H) 7,24-7,31 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,46 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1H) 12,08 (d, J=27,11 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 936,4 (M+H)+.



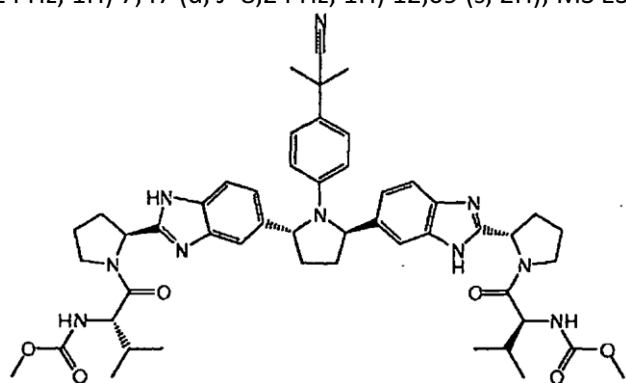
**Eksempel 238: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,75-0,90 (m, 12H) 1,71-1,79 (m, 2H) 1,87-1,95 (m, 2H) 1,97-2,04 (m, 4H) 2,13-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,04-4,11 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,46-5,56 (m, 2H) 6,24 (dd,  $J=8,24, 2,39$  Hz, 2H) 7,04-7,11 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 2H) 7,28 (dd,  $J=8,46, 3,69$  Hz, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,41 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,49 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 12,09 (dd,  $J=15,72, 2,17$  Hz, 2H); MS ESI+  $m/z$  918,4 (M+H)+.



10 **Eksempel 239: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cyanofenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

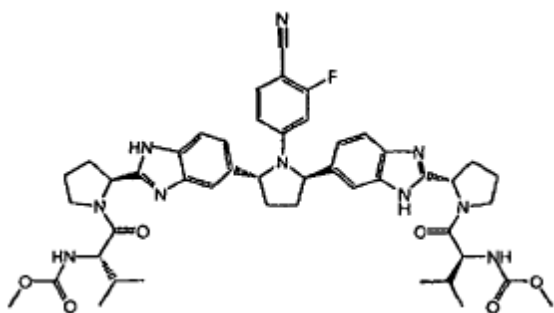
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,76-0,90 (m, 12H) 1,70-1,79 (m, 2H) 1,90 (dd,  $J=12,25, 6,40$  Hz, 2H) 1,95-2,02 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,85 (m, 4H) 4,06 (t,  $J=8,29$  Hz, 2H) 5,10-5,16 (m, 2H) 5,46-5,55 (m, 2H) 6,42 (d,  $J=8,67$  Hz, 2H) 7,05 (dd,  $J=12,90, 8,57$  Hz, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,25-7,34 (m, 5H) 7,40 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 7,47 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 12,09 (s, 2H); MS ESI+  $m/z$  857,4 (M+H)+.



20 **Eksempel 240: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-cyanopropan-2-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat**

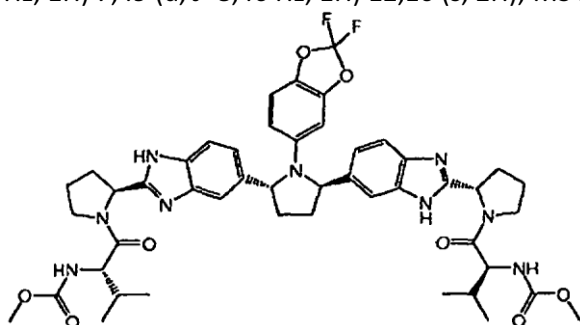
25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,47 (s, 6H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,85-1,95 (m, 2H) 1,96-2,03 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,85 (m, 4H) 4,05 (t,  $J=8,46$  Hz, 2H) 5,10-5,17 (m, 2H) 5,37-5,45 (m, 2H) 6,34 (d,  $J=8,89$  Hz, 2H) 6,97-7,04 (m, 2H) 7,07 (t,  $J=8,35$  Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (d,  $J=10,52$  Hz, 3H) 7,39 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,47 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 12,05 (d,  $J=13,01$  Hz, 2H); MS ESI+  $m/z$  899,4 (M+H)+.





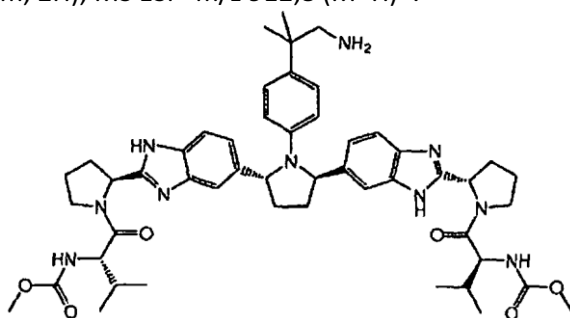
**Eksempel 241: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(4-cyano-3-fluorfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,74 (t,  $J=9,00$  Hz, 2H) 1,87-1,94 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,25 (m, 4H) 2,55-2,63 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t,  $J=8,40$  Hz, 2H) 5,14 (d,  $J=2,28$  Hz, 2H) 5,55 (dd,  $J=16,26, 6,07$  Hz, 2H) 6,18-6,33 (m, 2H) 7,01-7,15 (m, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,25-7,35 (m, 4H) 7,42 (d,  $J=7,70$  Hz, 1H) 7,49 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H) 12,10 (s, 2H); MS ESI+  $m/z$  875,4 (M+H)+.



10 **Eksempel 242: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

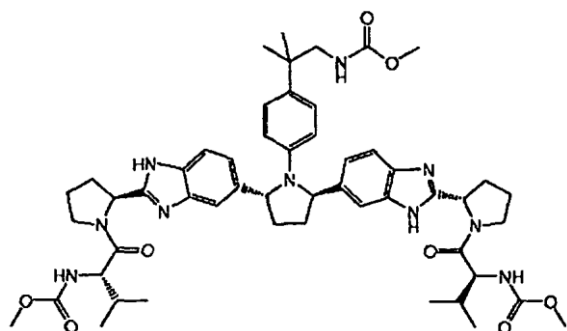
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,69- 1,77 (m, 2H) 1,91 (dd,  $J=14,26, 6,67$  Hz, 2H) 1,96-2,07 (m, 4H) 2,14-2,24 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,78-3,86 (m, 4H) 4,06 (t,  $J=8,40$  Hz, 2H) 5,10-5,17 (m, 2H) 5,36-5,44 (m, 2H) 6,05 (dd,  $J=9,11, 2,17$  Hz, 1H) 6,29 (d,  $J=2,60$  Hz, 1H) 6,89-6,95 (m, 1H) 7,06 (t,  $J=8,51$  Hz, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,39 (d,  $J=8,35$  Hz, 1H) 7,47 (d,  $J=7,59$  Hz, 1H) 12,03-12,09 (m, 2H); MS ESI+  $m/z$  912,8 (M+H)+.



20 **Eksempel 243: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)fenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

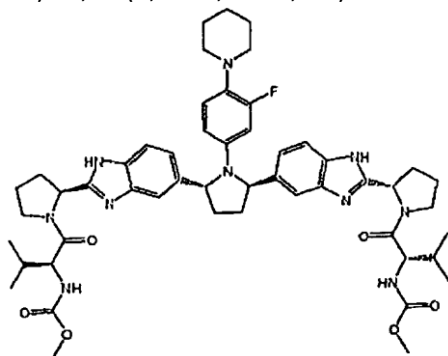
25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) d ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,01 (d,  $J=5,20$  Hz, 6H) 1,65-1,76 (m, 2H) 1,86-1,93 (m, 2H) 1,98 (d,  $J=4,01$  Hz, 4H) 2,13-2,25 (m, 4H) 2,41 (s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t,  $J=8,35$  Hz, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,27 (d,  $J=8,89$  Hz, 2H) 6,81-6,92 (m, 2H) 7,07 (t,  $J=7,97$  Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,38 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,46 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 12,02 (d,  $J=19,63$  Hz, 2H); MS ESI+  $m/z$  903,4 (M+H)+.

216

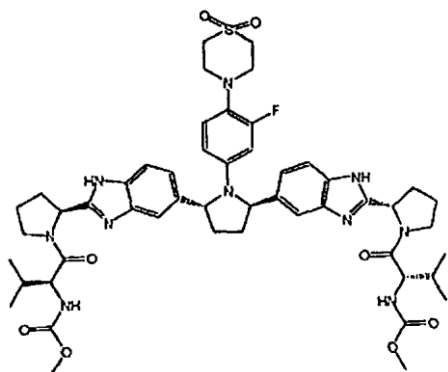


**Eksempel 244: Metyl(2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-1-yl]fenyl}-2-metylpropyl)karbamat**

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,00 (d,  $J=6,07$  Hz, 6H) 1,64-1,75 (m, 2H) 1,83-1,94 (m, 2H) 1,96-2,05 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,89-3,00 (m, 2H) 3,17 (d,  $J=5,20$  Hz, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,87 (m, 4H) 3,99-4,07 (m, 2H) 5,08-5,20 (m, 2H) 5,32-5,42 (m, 2H) 6,27 (d,  $J=8,46$  Hz, 2H) 6,72-6,80 (m, 1H) 6,83-6,93 (m, 2H) 7,07 (t,  $J=8,62$  Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,38 (d,  $J=8,13$  Hz, 1H) 7,45 (d,  $J=8,57$  Hz, 1H) 12,03 (d,  $J=12,36$  Hz, 2H) MS ESI+  $m/z$  961,4 (M+H)<sup>+</sup>

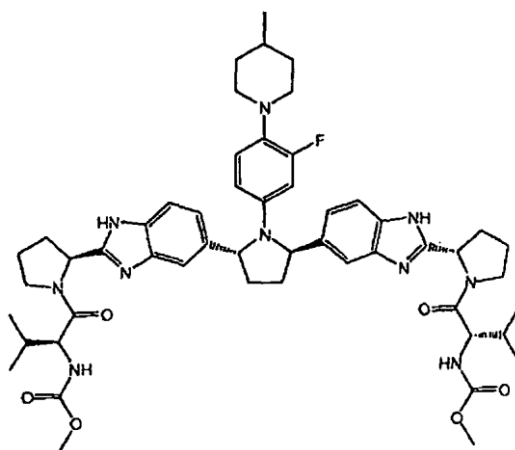


10 **Eksempel 245: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat** MS (ESI)  $m/z$  934 (M+H)<sup>+</sup>



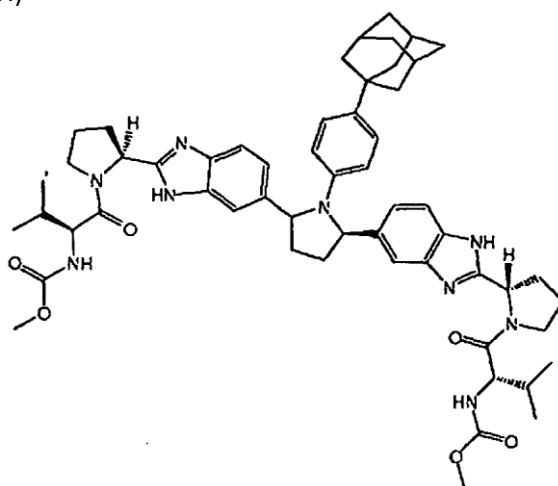
15 **Eksempel 246: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,1-dioxido-2-morpholin-4-yl)-3-fluorofenyl]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat** MS (ESI)  $m/z$  984 (M+H)<sup>+</sup>

217



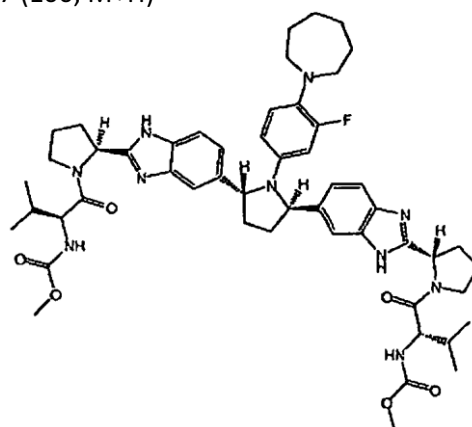
Eksempel 247: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(4-metyl)piperidin-1-yl]fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 MS (ESI)  $m/z$  948 (M+H)<sup>+</sup>



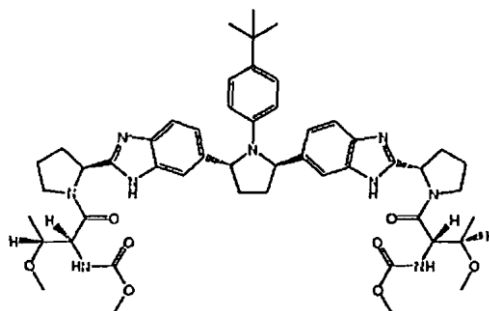
Eksempel 248: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(tricyklo[3,3,1,1~3,7]dec-1-yl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 +ESI  $m/z$  (rel overflod) 967 (100, M+H)



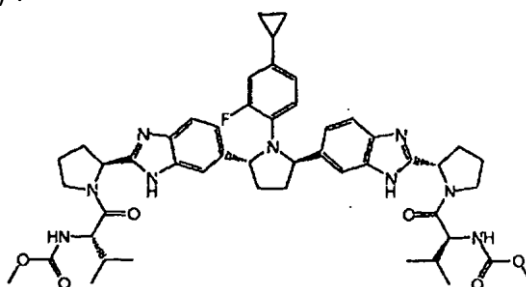
Eksempel 249: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-[4-(azepan-1-yl)-3-fluorofenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

15 +ESI  $m/z$  (rel overflod) 948 (100, M+H)



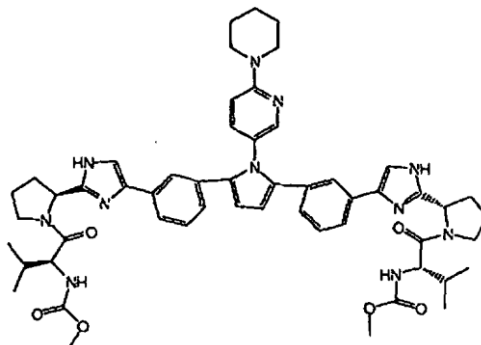
Eksempel 250 : Metyl-((2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl)]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 MS (ESI)  $m/z$  920 (M+H)<sup>+</sup>.



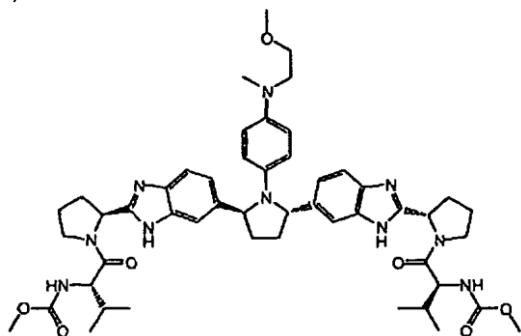
Eksempel 251: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropyl-2-fluorfenyl)-5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 MS (ESI)  $m/z$  890 (M+H)<sup>+</sup>.



Eksempel 252: Metyl[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(3-{5-(3-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

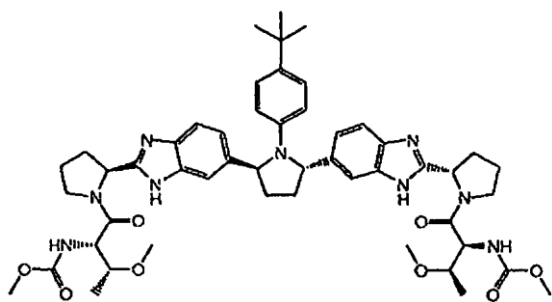
15 MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 964,5.



Eksempel 253: Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl)]-1H-benzimidazol-6-yl)-1-4-[(2-metoksyetyl)(metyl)amino]fenyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

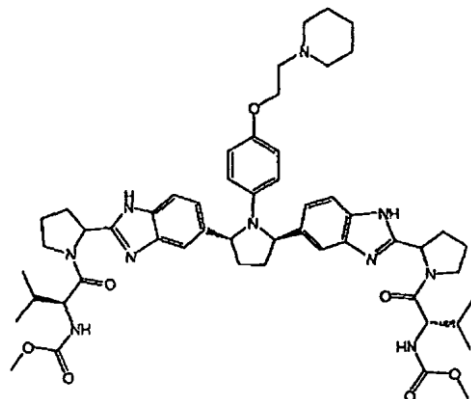
20 MS (ESI; M+H)  $m/z$  = 919,4

219



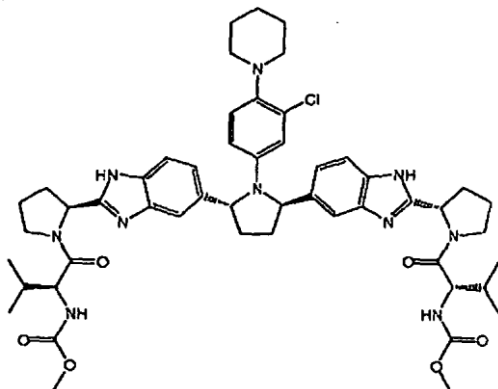
**Eksempel 254:** Metyl-{{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{{6-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-{{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 MS (ESI; M+H) m/z = 920,5



**Eksempel 255:** Metyl-[(2S)-1-(2-{{5-[(2R,5R)-5-[2-(1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-1-[4-[2-(piperidin-1-yl)etoksy]fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

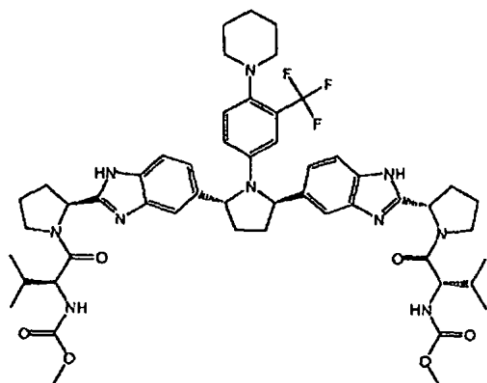
10 MS (ESI; M+H) m/z = 959,6



**Eksempel 256:** Metyl-{{(2S)-1-[(2S)-2-{{5-[(2R,5R)-1-[3-klor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

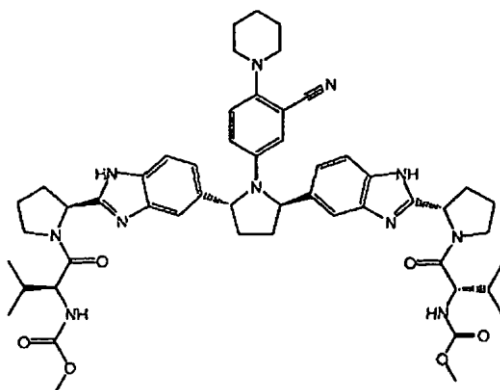
15 (ESI+) m/z 949,5 (M+H)+

220



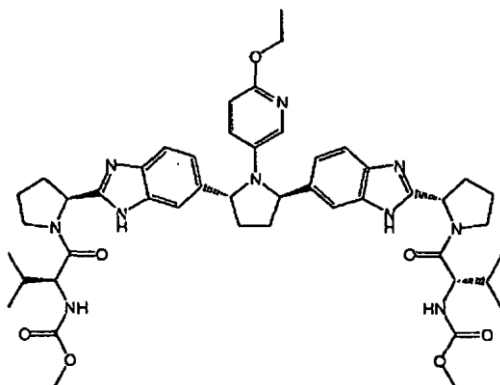
Eksempel 257: Metyl{(2S)-1-[(2S)-2-(5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-1-[4-(piperidin-1-yl)-3-(trifluormetyl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 (ESI+) m/z 983,5 (M+H)+



Eksempel 258: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-cyano-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

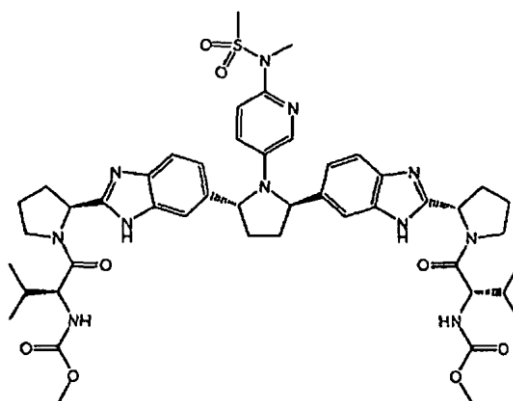
10 (ESI+) m/z 940,4 (M+H)+



Eksempel 259: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-etoksyppiridin-3-yl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

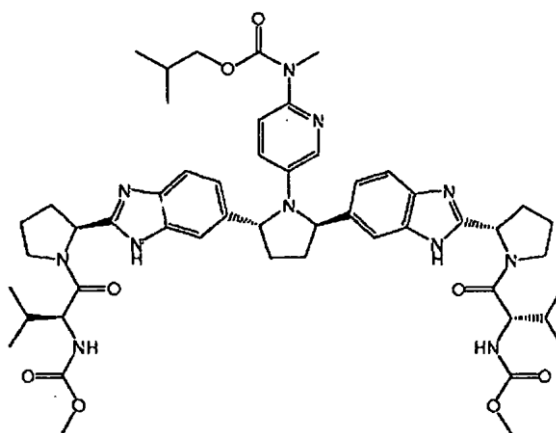
15 ESI+m/z 878(M+H)+

221



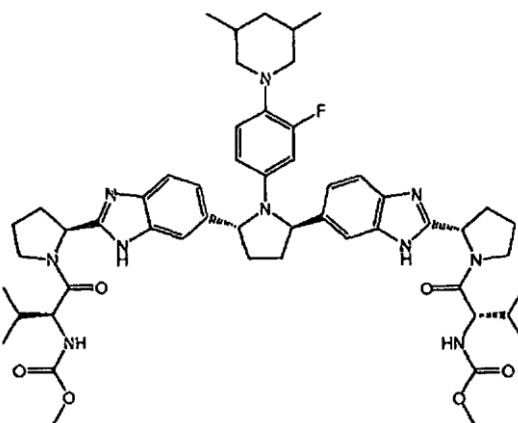
**Eksempel 260: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-1-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

5 ESI+m/z 940 (M+H)+



**Eksempel 261: 2-Metylpropyl{5-((2R,5R)-2,5-bis(2-((2S)-1-(N-(metoksykarbonyl)-L-valyl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metylkarmamat**

ESI+m/z 963 (M+H)+

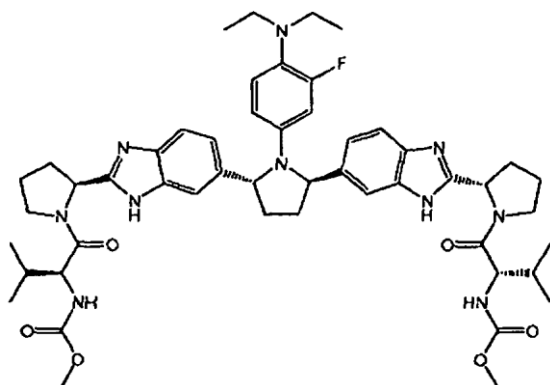


**Eksempel 262: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-3-fluorfenyl]-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbammat**

10

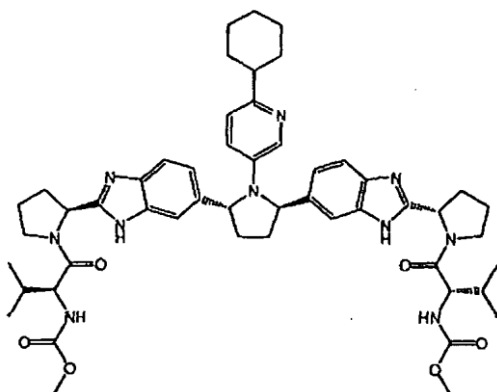
ESI+m/z 962 (M+H)+

222



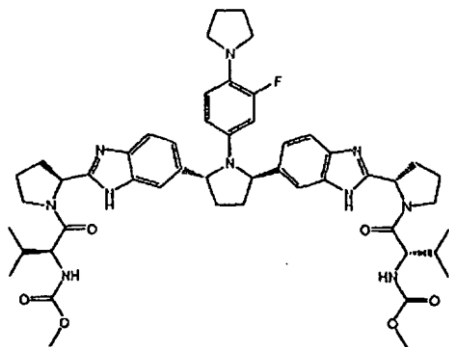
**Eksempel 263:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(diethylamino)-3-fluorfenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat

5 ESI+m/z 922 (M+H)<sup>+</sup>



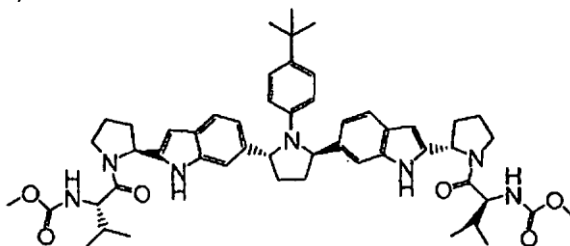
**Eksempel 264:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-cykloheksylpyridin-3-yl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat

10 LC/MS m/z 916,4 TFA-metode



**Eksempel 265:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat

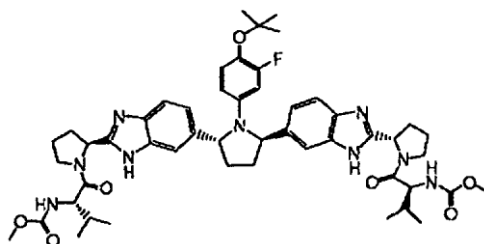
15 ESI+ (m/z): 919,4 (m+H)





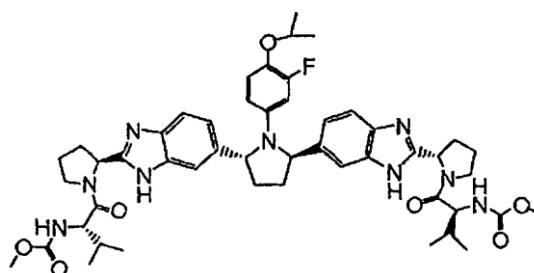
**Eksempele 266:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-indol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-indol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
 $m/z = 886,5$  (LC/MS)

5



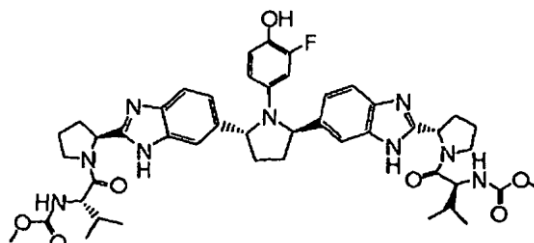
**Eksempele 267:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butoksy-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
 (ESI; M+H)  $m/z = 922,4$

10



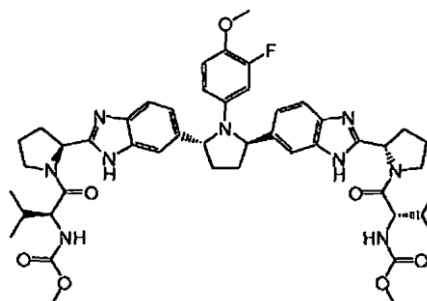
**Eksempele 268:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(propan-2-yloksy)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
 (ESI; M+H)  $m/z = 908,5$

15

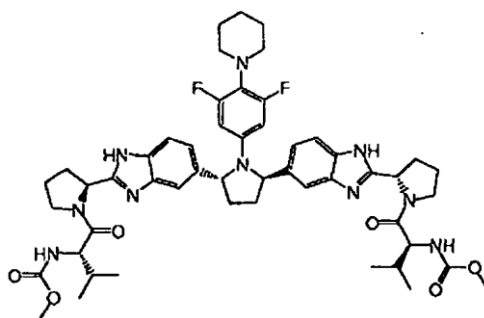


**Eksempele 269:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluor-4-hydroksyfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
 (ESI; M+H)  $m/z = 866,3$

20

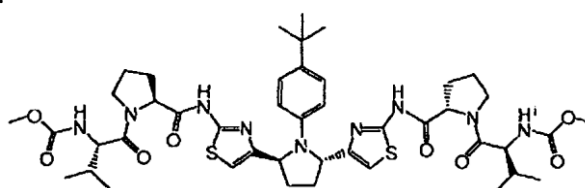


**Eksempele 270:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
 (ESI; M+H)  $m/z = 880$

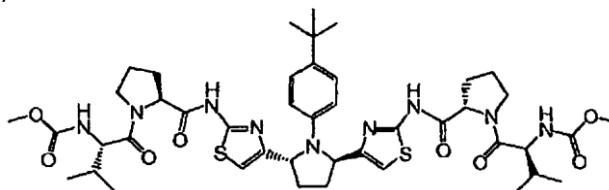


**Eksempel 271: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-[3,5-difluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

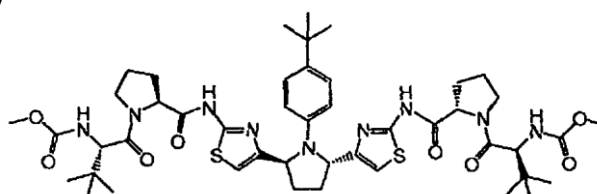
5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0,73-0,90 (m, 12H) 1,32-2,28 (m, 20H) 2,76 (s, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 3,99-4,12 (m, 2H) 5,10-5,20 (m, 2H) 5,36 (d,  $J=7,59$  Hz, 2H) 5,83-5,95 (m, 2H) 7,01-7,14 (m, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,41 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 7,49 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H) 12,01-12,31 (m, 2H); MS (ESI;  $\text{M}+\text{H}$ )  $m/z = 951,5$ .



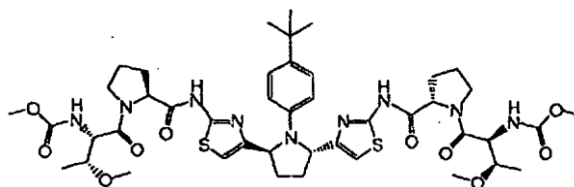
10 **Eksempel 272: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy)bis{1,3-tiazol-4,2-diy)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diy}((2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diy))biskarbamat**  
ESI  $m/z$  908,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )



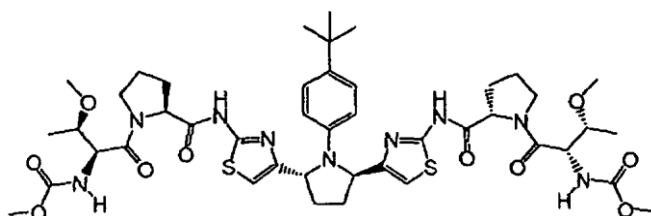
15 **Eksempel 273: Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy)bis{1,3-tiazol-4,2-diy)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diy}((2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diy))biskarbamat**  
ESI  $m/z$  908,4 ( $\text{M}+\text{H}$ )



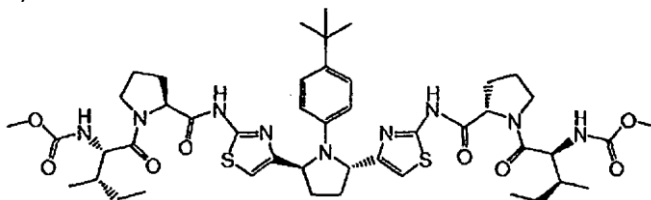
20 **Eksempel 274: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy)bis{1,3-tiazol-4,2-diy)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diy}((2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diy))biskarbamat**  
ESI  $m/z$  936,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )



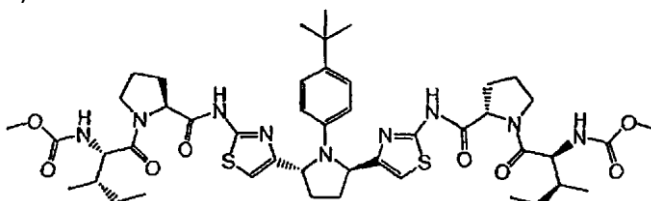
**Eksempel 275: Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy)bis{1,3-tiazol-4,2-diy)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diy}((2S,3R)-3-metoksy-1-oksobutan-1,2-diy))biskarbamat**  
ESI  $m/z$  940,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )



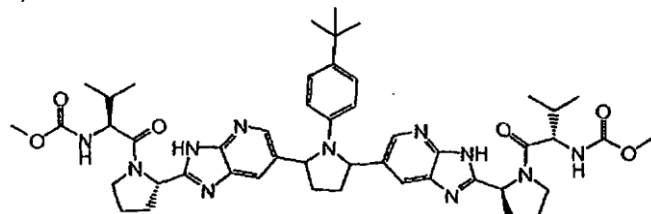
**Eksempel 276:** Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S,3R)-3-metoksy-1-oksobutan-1,2-diyl]))biskarbamat  
ESI m/z 940,5 (M+H)



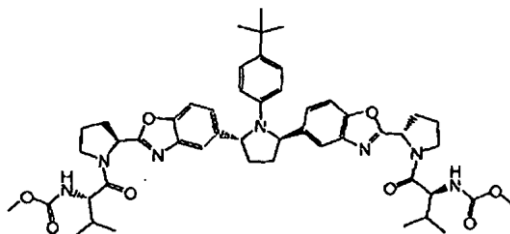
**Eksempel 277:** Dimetyl-(((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S,3S)-3-metyl-1-oksopentan-1,2-diyl]))biskarbamat  
ESI m/z 936,5 (M+H)



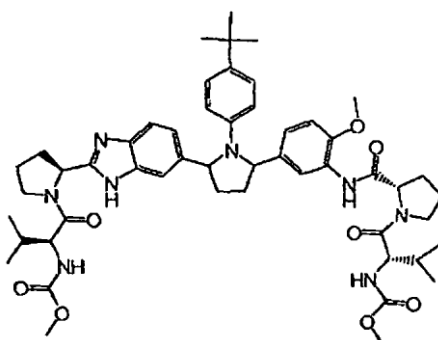
**Eksempel 278:** Dimetyl-(((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S,3S)-3-metyl-1-oksopentan-1,2-diyl]))biskarbamat  
ESI m/z 936,5 (M+H)



**Eksempel 279:** Metyl-((2S)-1-(((2S)-2-{6-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
LCMS m/z 890 (M+H)

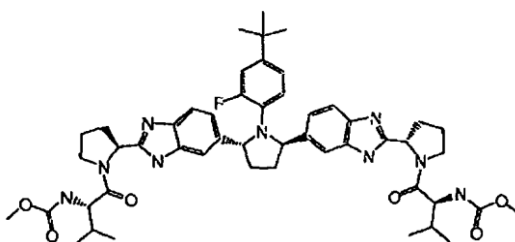


**Eksempel 280:** Metyl-((2S)-1-(((2S)-2-[6-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-1,3-benzoksazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-1,3-benzoksazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat  
ESI+:(M+H): 890,5



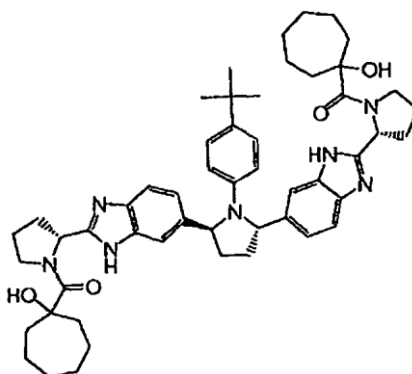
**Eksempel 281: N-(Metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{5-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)]pyrrolidin-2-yl]-2-metoksyfenyl}-L-prolinamid**

5 ESI+:(M+H): 921,5



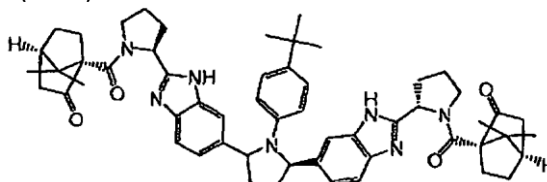
**Eksempel 282: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{6-((2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2-fluorfenyl)-5-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)]pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

10 ESI+:(M+H): 906,4



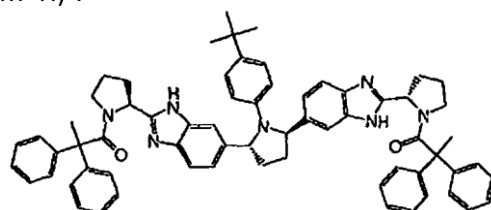
**Eksempel 283: {[ (2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy]bis[1H-benzimidazol-6,2-diy]-(2S)pyrrolidin-2,1-diy]}bis[(1-hydroksycykloheptyl)metanon]**

MS (ESI) positiv ion 854 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 284: (1S,4R,1'S,4'R)-1,1'-[[ (2R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diy]bis[1H-benzimidazol-6,2-diy]-(2S)pyrrolidin-2,1-diy]karbonyl]}bis(7,7-dimetyl bicyklo[2,2,1]heptan-2-on)**

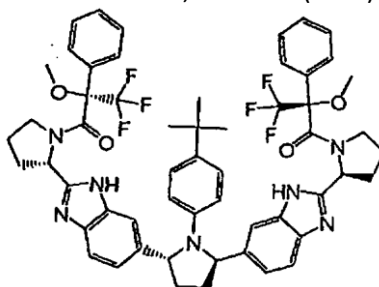
MS (ESI) positiv ion 902 (M+H)<sup>+</sup>.



15

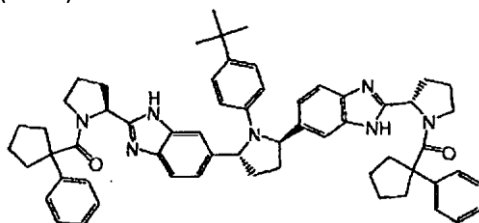
**Eksempel 285: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2,2-difenylpropan-1-on)**

MS (ESI) positiv ion  $(M+H)^+$ . Er ikke observeret, men MS (APCI) positiv ion 990  $(M+H)^+$  observeret



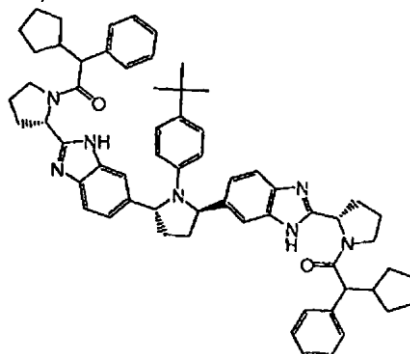
5 **Eksempel 286: (2S,2'S)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(3,3,3-trifluor-2-metoksy-2-fenylpropan-1-on)**

MS (ESI) positiv ion 1006  $(M+H)^+$ .



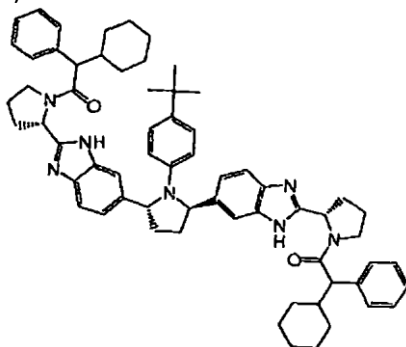
10 **Eksempel 287: {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(1-fenylcyklopentyl)metanon]**

MS (ESI) positiv ion 918,6  $(M+H)^+$ .



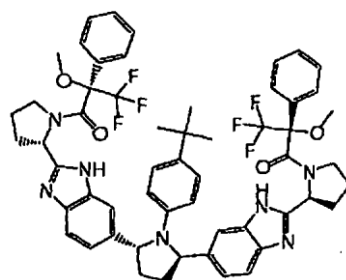
15 **Eksempel 288: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-cyklopentyl-2-fenyletanon)**

MS (ESI) positiv ion 946  $(M+H)^+$ .



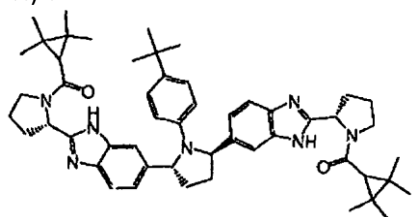
**Eksempel 289: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-cykloheksyl-2-fenyletanon)**

MS (ESI) positiv ion 974  $(M+H)^+$ .



**Eksempel 290:** (2R,2'R)-1,1'-[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis(3,3,3-trifluor-2-metoksy-2-fenylpropan-1-on)

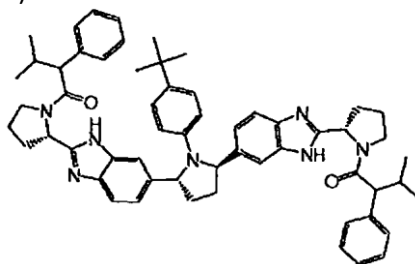
MS (ESI) positiv ion 1006 (M+H)<sup>+</sup>.



5

**Eksempel 291:** {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis[(2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl)metanon]}

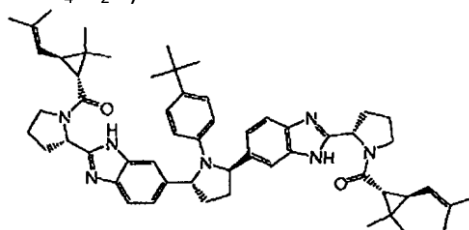
MS (ESI) positiv ion 822 (M+H)<sup>+</sup>.



10

**Eksempel 292:** 1,1'-[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis(3-metyl-2-fenylbutan-1-on)

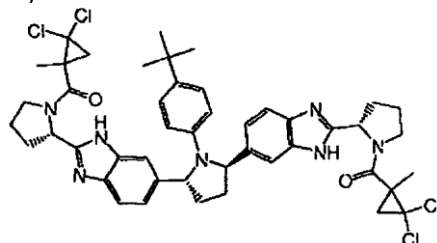
MS (ESI) positiv ion 893 (M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.



15

**Eksempel 293:** {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis{[(1R,3R)-2,2-dimetyl-3-(2-metylprop-1-en-1-yl)cyklopropyl]metanon}}

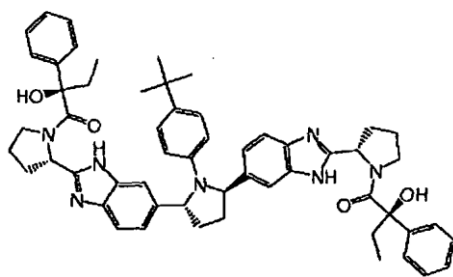
MS (ESI) positiv ion 874 (M+H)<sup>+</sup>.



20

**Eksempel 294:** {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis[(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)metanon]}

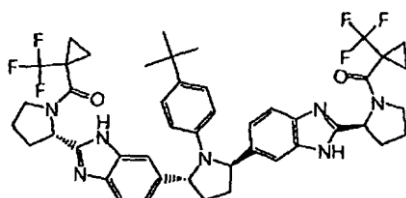
MS (ESI) positiv ion 874 (M+H)<sup>+</sup>.



**Eksempel 295: (2R,2'R)-1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]]bis(2-hydroksy-2-fenylbutan-1-on)**

MS (ESI) positiv ion (M+H)<sup>+</sup>.

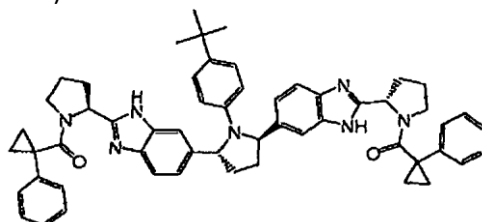
5



**Eksempel 296: {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[1-(trifluormetyl)cyklopropyl]metanon}**

MS (ESI) positiv ion 846 (M+H)<sup>+</sup>.

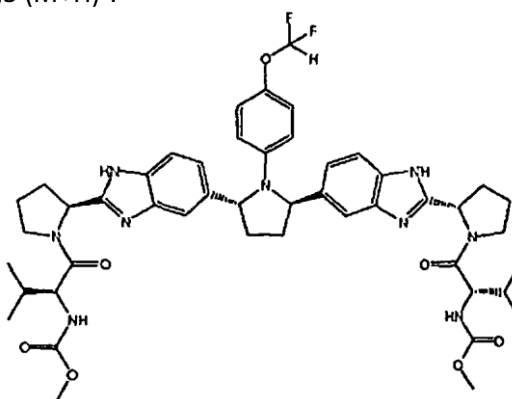
10



**Eksempel 297: {[[(2R,5R)-1-(4-tert-Butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[1-(1-fenylcyklopropyl)metanon]**

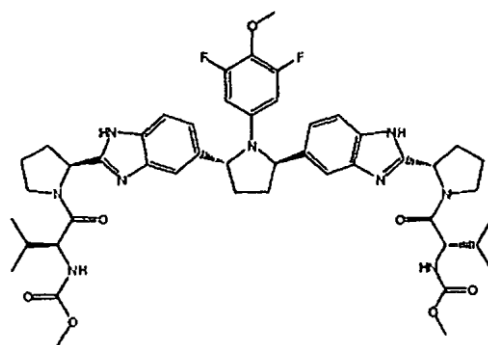
MS (ESI) positiv ion 862,5 (M+H)<sup>+</sup>.

15



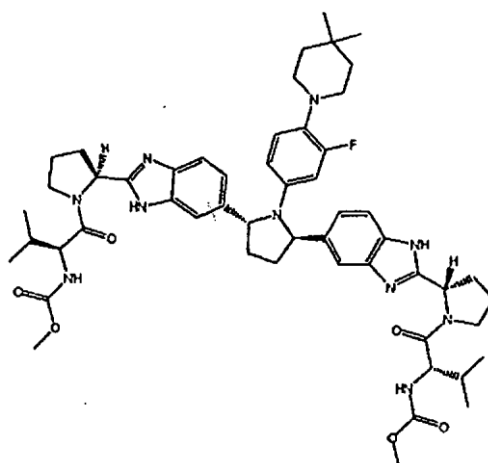
**Eksempel 298: Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(difluormetoksy)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbammat**

(ESI+) m/z 898,4 (M+H)<sup>+</sup>



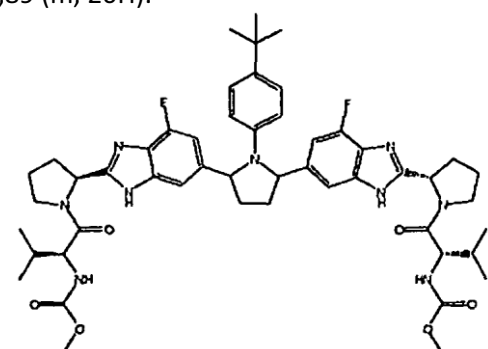
**Eksempel 299:** Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-difluor-4-metoksyfenyl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 (ESI+)  $m/z$  898,4 (M+H)<sup>+</sup>



**Eksempel 300:** Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-dimetylpiperidin-1-yl)-3-fluorofenyl]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 MS +ESI  $m/z$  (rel overflod) 962 (100, M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,52 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,12 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,60 (s, 6H), 2,70 (m, 5H), 2,24 (s, 4H), 1,99 (m, 7H), 1,75 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 8H), 0,89 (m, 20H).

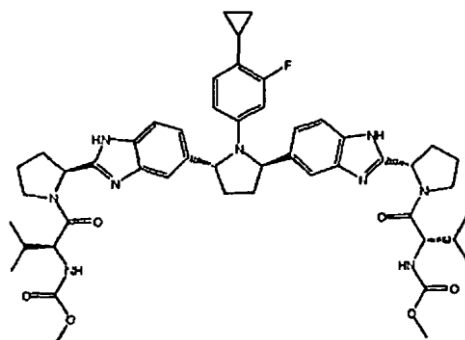


15 **Eksempel 301:** Metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-{4-fluor-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

MS (ESI)  $m/z$  924 (M+H)<sup>+</sup>

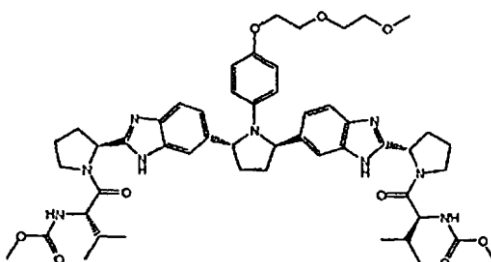


231



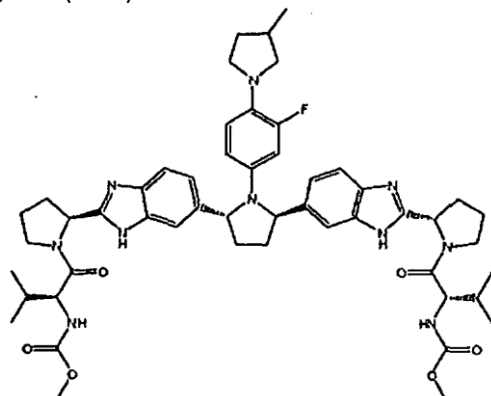
**Eksempel 302:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropyl-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 MS (ESI)  $m/z$  891 (M+H)<sup>+</sup>



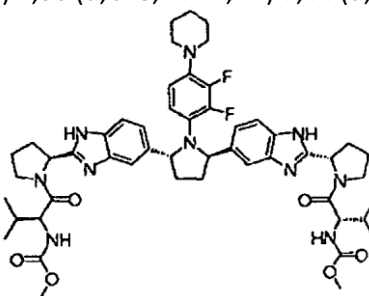
**Eksempel 303:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1-{4-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 MS (ESI)  $m/z$  950 (M+H)<sup>+</sup>, 948 (M-H)<sup>+</sup>



**Eksempel 304:** Metyl-((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(3-metylpyrrolidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

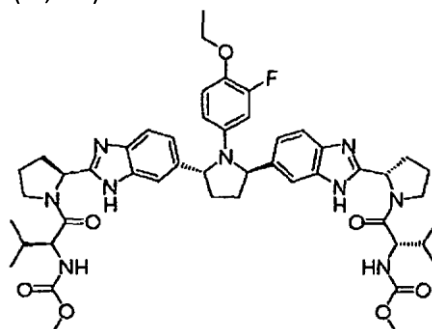
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,76-0,89 (m, 12H) 0,95 (d, J=6,72 Hz, 3H) 1,62-1,72 (m, 2H) 1,83-2,06 (m, 9H) 2,09-2,24 (m, 6H) 2,52-2,61 (m, 2H) 2,91-3,15 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,74-3,86 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,26-5,38 (m, 2H) 5,97-6,10 (m, 2H) 6,35-6,45 (m, 1H) 7,01-7,08 (m, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1H) 12,01 (s, 2H).



**Eksempel 305: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,3-difluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanol}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

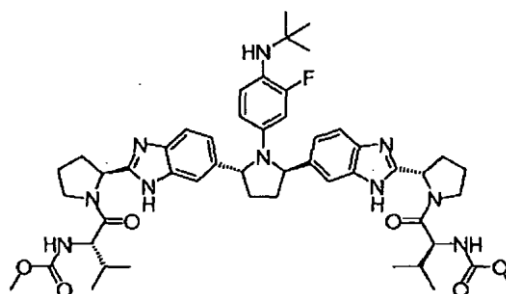
ESI+ (m/z): 951,5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,74-0,90 (m, 12H) 1,35-1,41 (m, 2H)

5 1,44-1,51 (m, 4H) 1,73-1,83 (m, 2H) 1,86-2,02 (m, 6H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,59-2,72 (m, 6H) 3,53 (s, 6H)  
3,77-3,84 (m, 4H) 3,97-4,10 (m, 2H) 5,06-5,18 (m, 2H) 5,46-5,56 (m, 2H) 6,36-6,47 (m, 2H) 7,03-7,11 (m,  
2H) 7,23-7,45 (m, 6H) 11,95-12,10 (m, 2H)



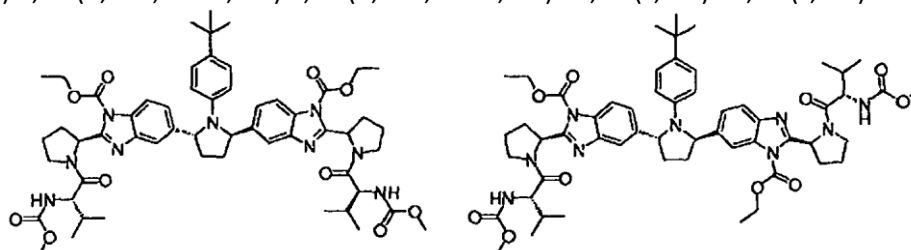
**Eksempel 306: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-[(2R,5R)-1-(4-etoksy-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

ESI+ (m/z): 894,4



**Eksempel 307: Metyl-((2S)-1-((2S)-2-(6-[(2R,5R)-1-(4-(tert-butylamino)-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat**

ESI+ (m/z): 922; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,75-0,90 (m, 12H) 0,97 (s, 9H) 1,61-1,71 (m, 2H) 1,83-2,04 (m, 6H) 2,12-2,23 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,86 (m, 4H) 4,01-4,08 (m, 2H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,27-5,37 (m, 2H) 5,98-6,07 (m, 2H) 6,56-6,66 (m, 1H) 7,06 (t, J=7,92 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,27 (d, J=9,00 Hz, 3H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1H) 12,00 (s, 1H) 12,08 (s, 1H)



**Eksempel 308: Etyl 5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[1-(etoksykarbonyl)-2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-2-{1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-1-karboksylat og etyl 5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[1-(etoksykarbonyl)-2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl]-2-[(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat**

ESI+ (m/z): 1032,5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,70-1,04 (m, 12H) 1,08 (s, 9H) 1,33-1,46 (m, 6H) 1,65-1,77 (m, 2H) 1,81-2,13 (m, 8H) 2,20-2,28 (m, 2H) 2,55-2,62 (m, 2H) 3,53 (d, J=4,23 Hz, 6H)

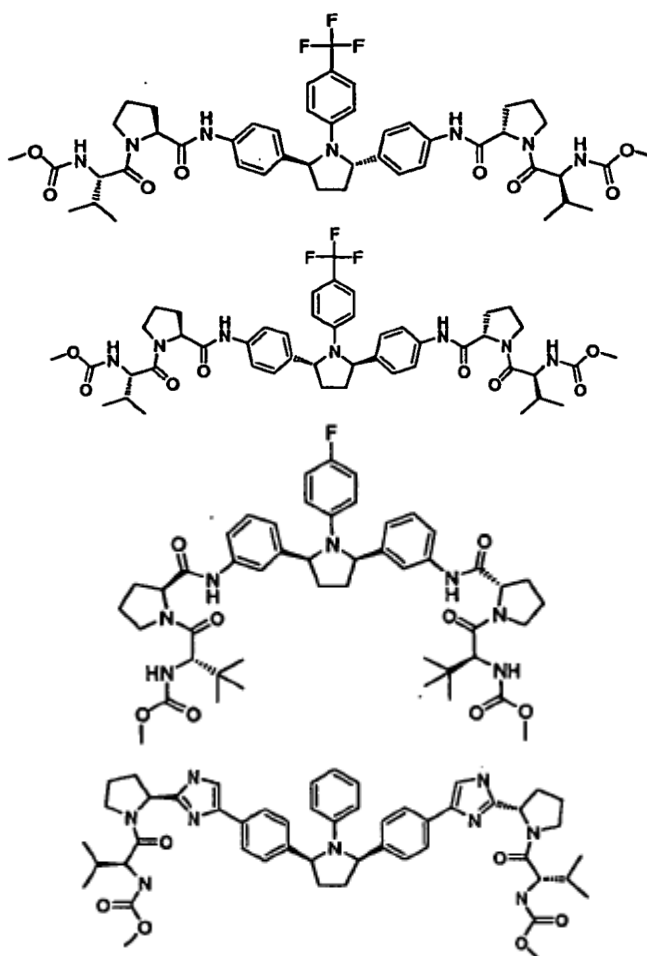
3,80-3,92 (m, 4H) 4,04-4,13 (m, 2H) 4,41-4,59 (m, 4H) 5,38-5,49 (m, 2H) 5,66-5,76 (m, 2H) 6,17-6,33 (m, 2H) 6,82-7,00 (m, 3H) 7,18-7,56 (m, 5 H 7,75-7,91 (m, 2H)

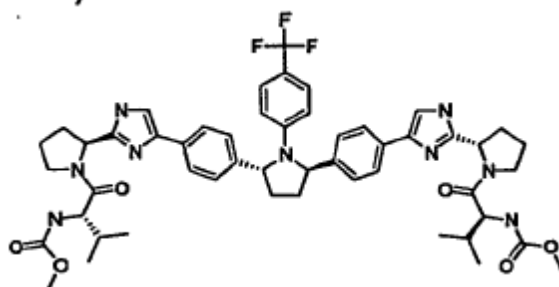
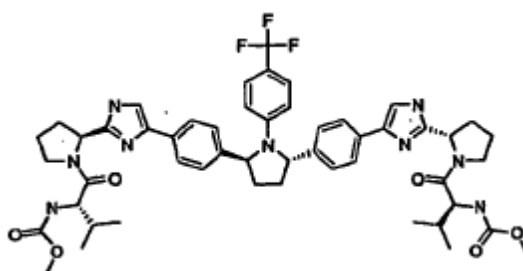
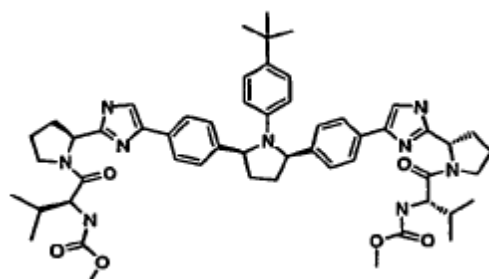
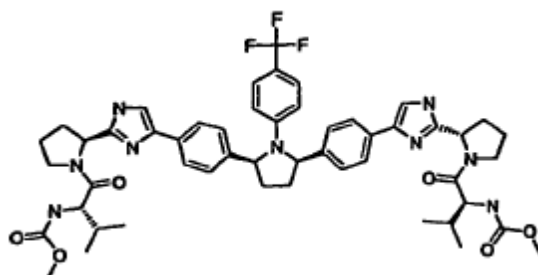
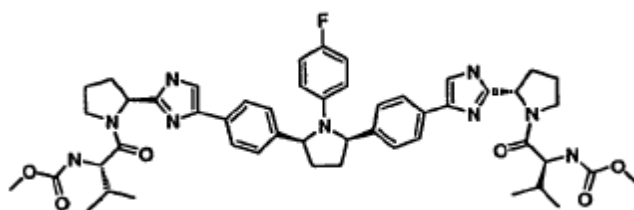
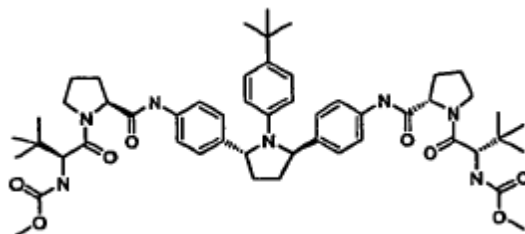
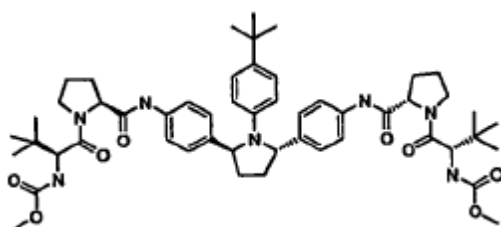
Tittelforbindingene fra eksempel 52, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 245, 247, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 282, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305 og 306 oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi under ca. 0,1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS. Tittelforbindingene fra eksempel 51, 55, 56, 57, 70, 71, 72, 73, 78, 98, 100, 108, 114, 115, 116b, 119, 120, 133, 134, 142, 143, 147, 164, 172, 174, 182, 196, 204, 206, 222, 223, 225, 239, 244, 249, 253, 259, 261, 265, 281, 287, 288, 292, 303, 304, 307 og 308 oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS. Tittelforbindingene fra eksempel 92, 105, 106, 107, 118, 124, 158, 165, 175, 177, 187, 190, 193, 213, 232, 243, 246, 255, 260, 269, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291 og 293 oppviste en EC<sub>50</sub>-verdi fra ca. 1 til ca. 100 nM i HCV 1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

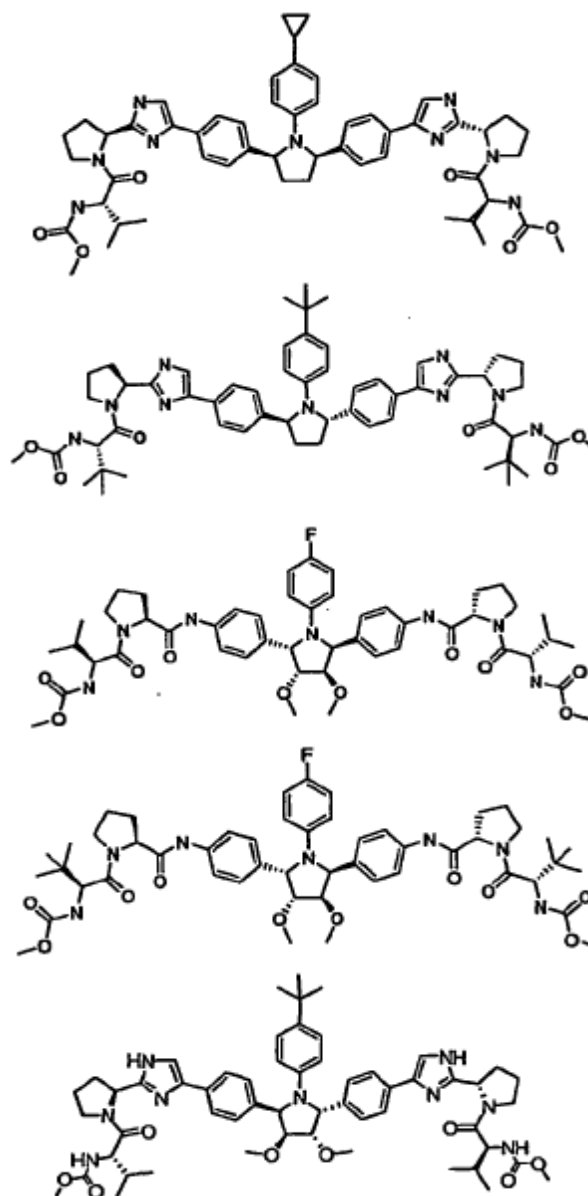
Foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytisk akseptable salter av hver forbindelse i eksemplene 1-308, samt farmasøytisk akseptable salter av hver forbindelse som skal beskrives i det følgende.

De følgende forbindelser ifølge oppfinnelsen ble fremstilt på lignende måte som prosedyrene som ble beskrevet ovenfor:

25







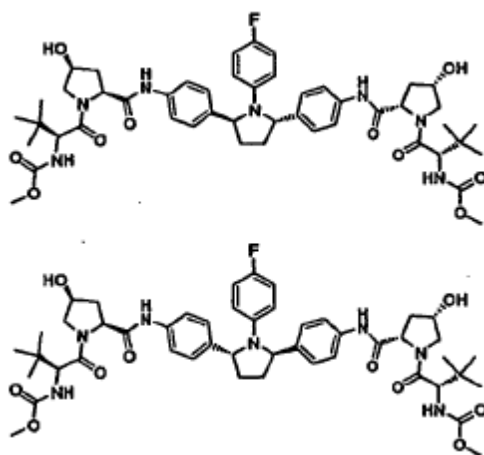
5

Når de ble testet ved bruk av HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS, oppviste hver av de ovenfor viste forbindelser en  $EC_{50}$ -verdi under 1 nM.

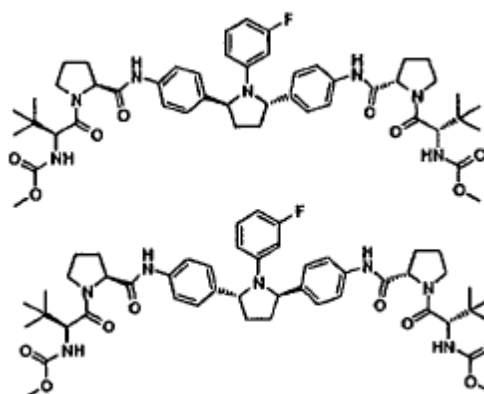
I tillegg fremstilte man de følgende blandinger av stereoisomerer i henhold til prosedyrer som lignet hva som ble beskrevet ovenfor, hvor hver forbindelse i hver stereoisomerblanding lett kan isoleres ved bruk av kiral kromatografi eller andre egnede metoder, slik fagmannen lett vil forstå, og derfor vedrører foreliggende oppfinnelse også hver forbindelse i disse stereoisomerblandinger:

10

236

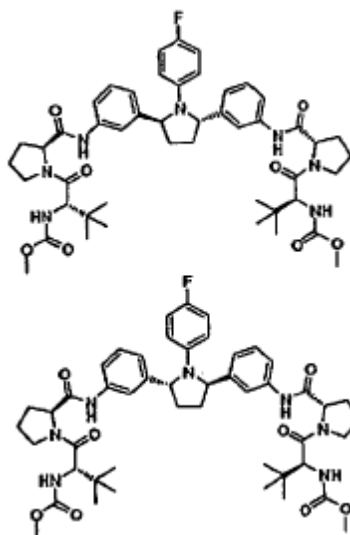


Blanding 1

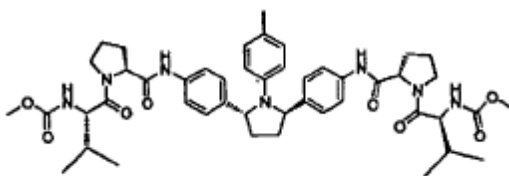


Blanding 2

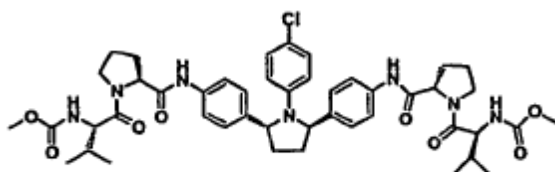
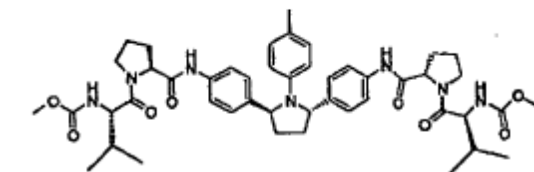
5



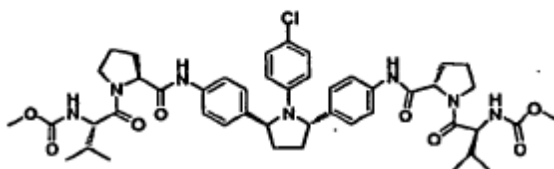
Blanding 3



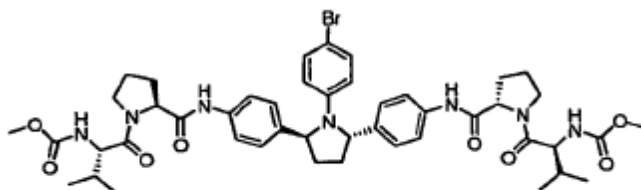
Blanding 4



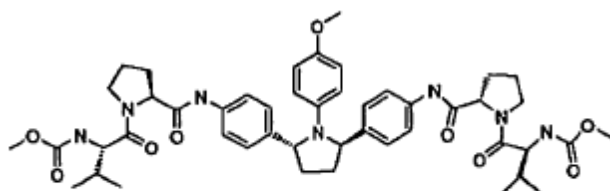
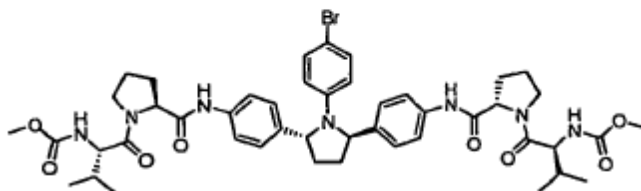
Blanding 5



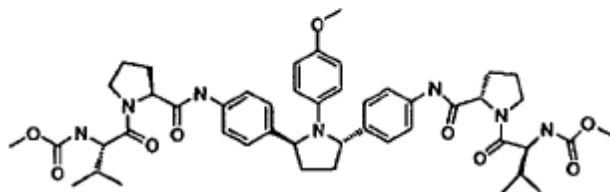
5



Blanding 6

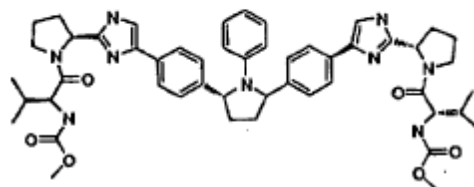
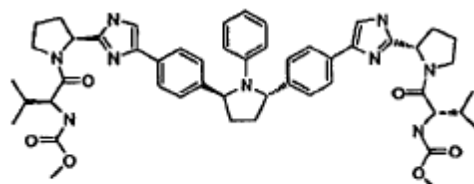


Blanding 8

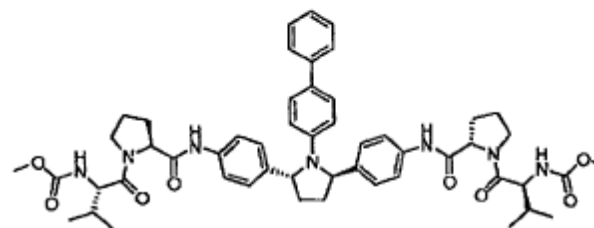
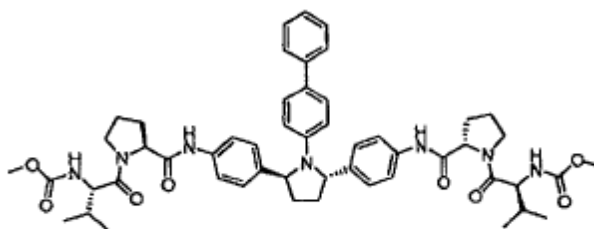


10

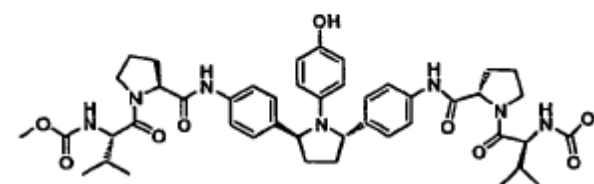
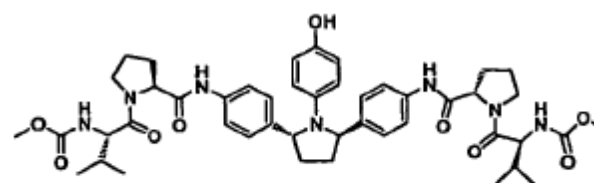
238



Blanding 9



Blanding 10

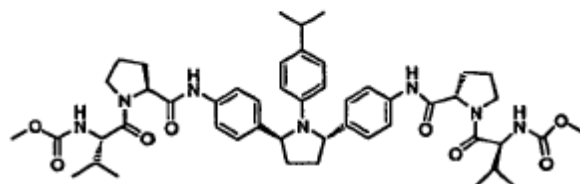
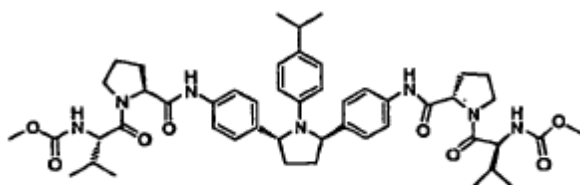


Blanding 12

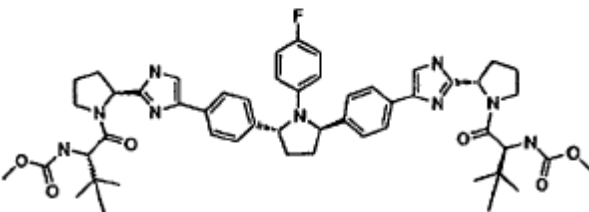
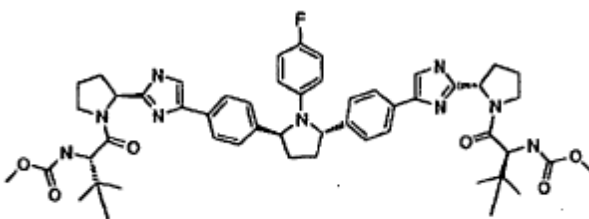
5



239

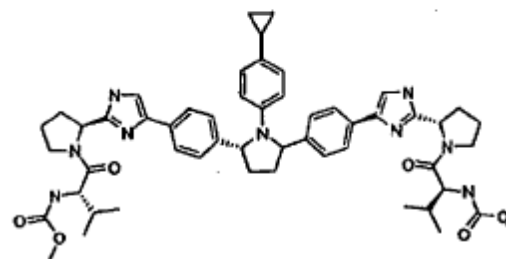
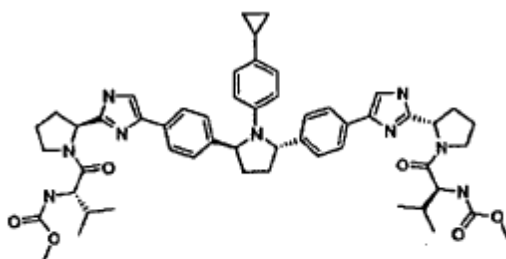


Blanding 13



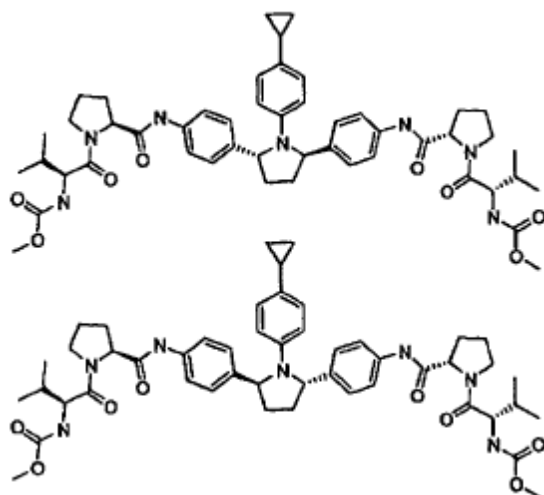
Blanding 14

5

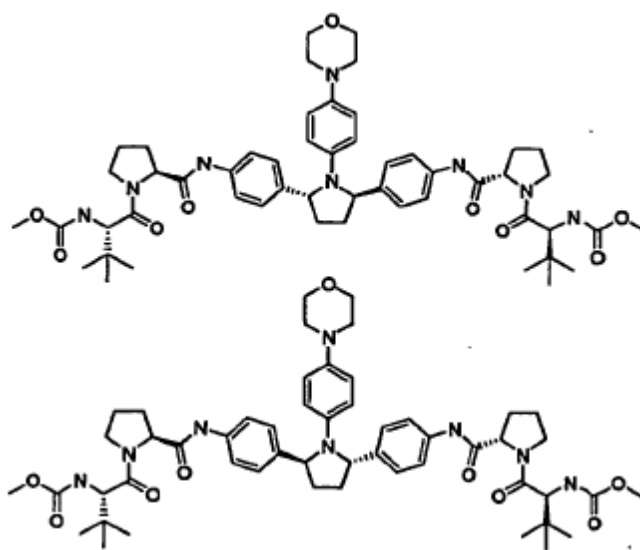


Blanding 15

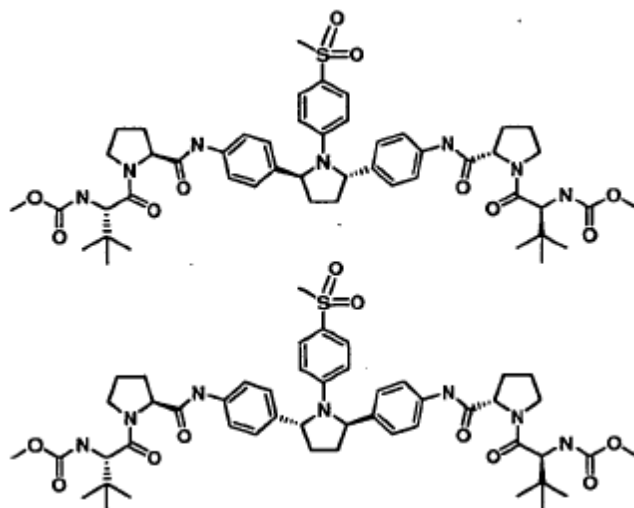
240



Blanding 16

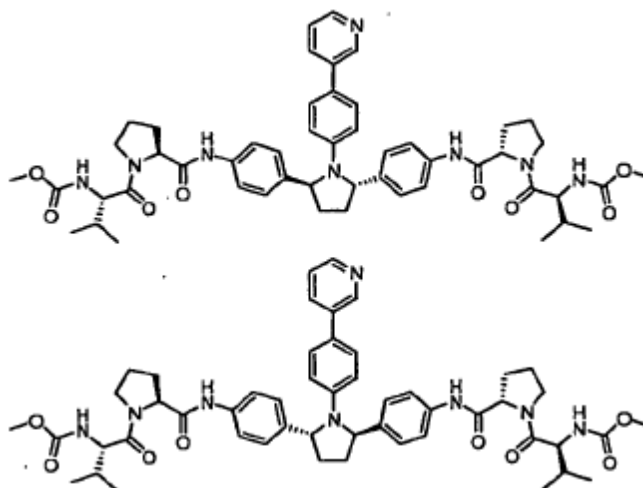


Blanding 18

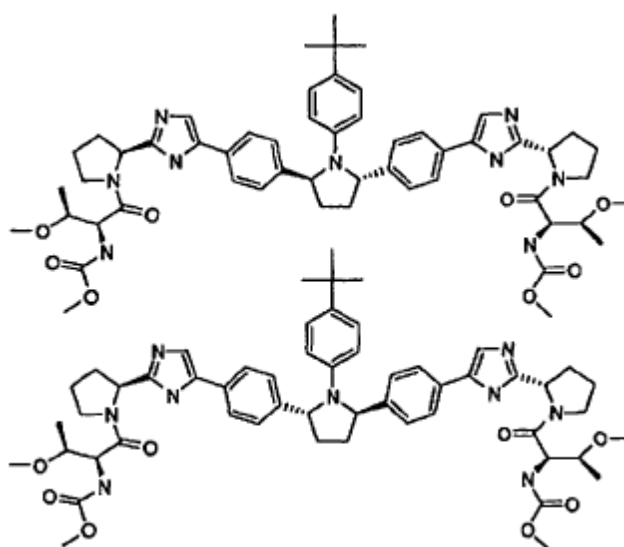


Blanding 20

241

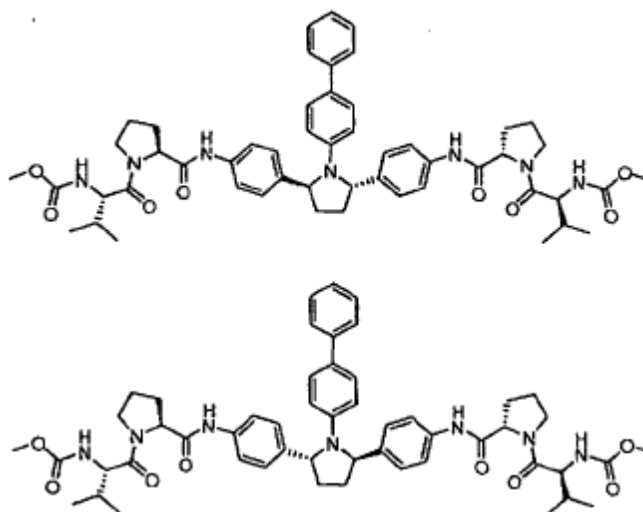


Blanding 22



Blanding 23

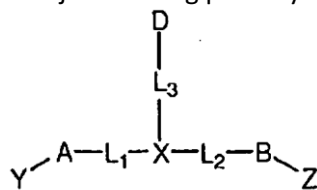
5



Blanding 24

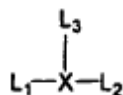
10 Når de ble testet ved bruk av HCV 1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS, oppviste hver av blandingene ovenfor (unntatt blanding 12) en  $EC_{50}$ -verdi under 1 nM. Blanding 12 oppviste en  $EC_{50}$ -verdi fra ca. 1 til 10 nM i HCV 1b-Con1replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Likeledes kan de følgende forbindelser med formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav fremstilles på lignende måte i henhold til skjemaene og prosedyrene som ble beskrevet ovenfor:



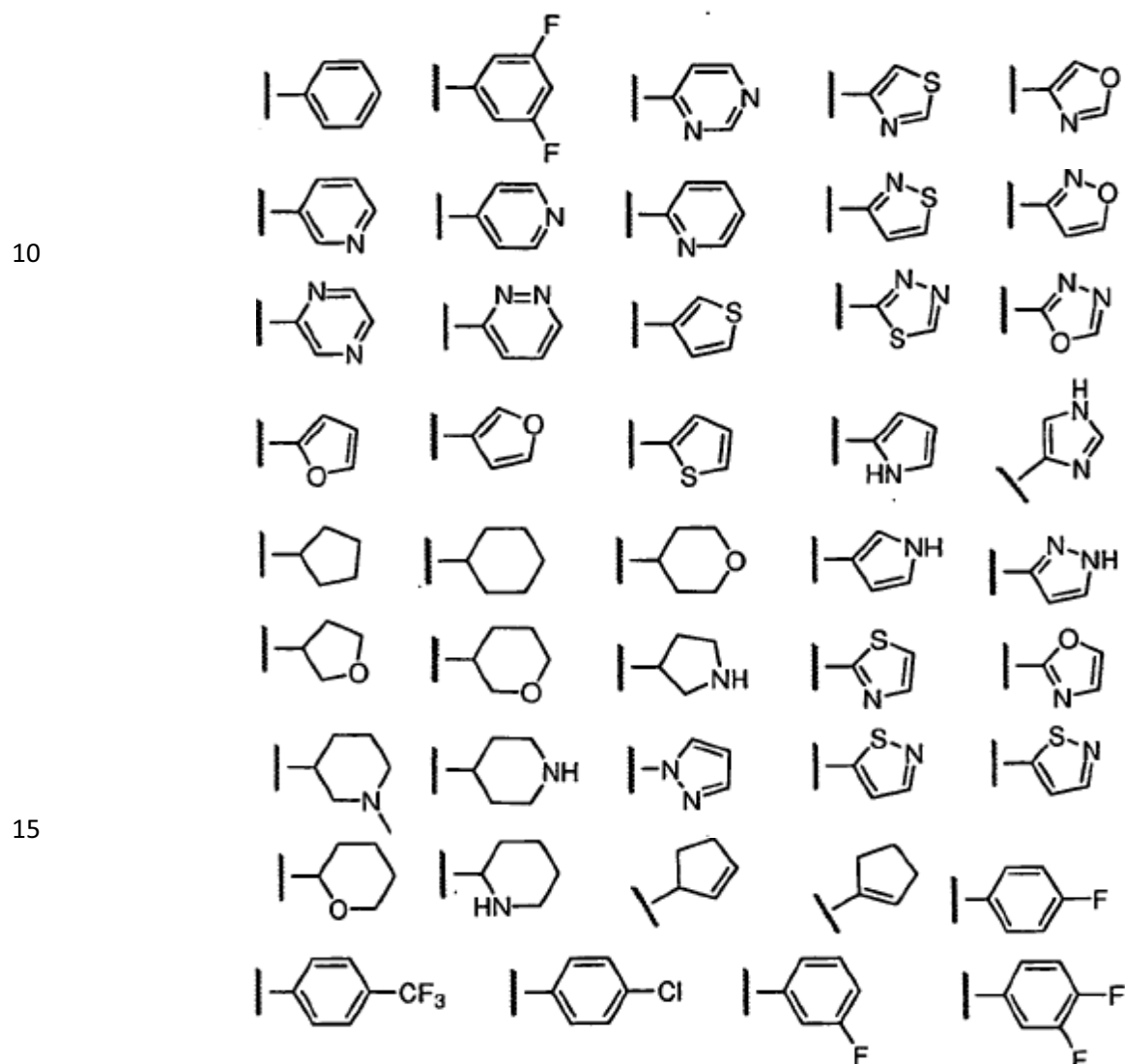
I

hvor D er valgt fra tabell 1, Y og Z hver uavhengig er valgt fra tabell 2, og

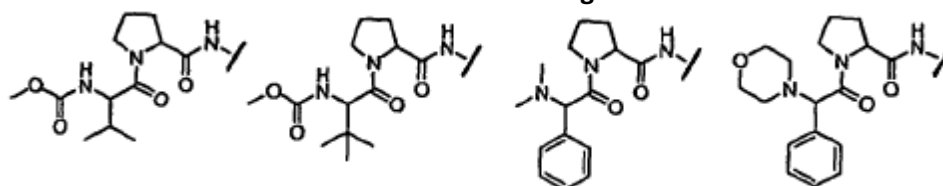


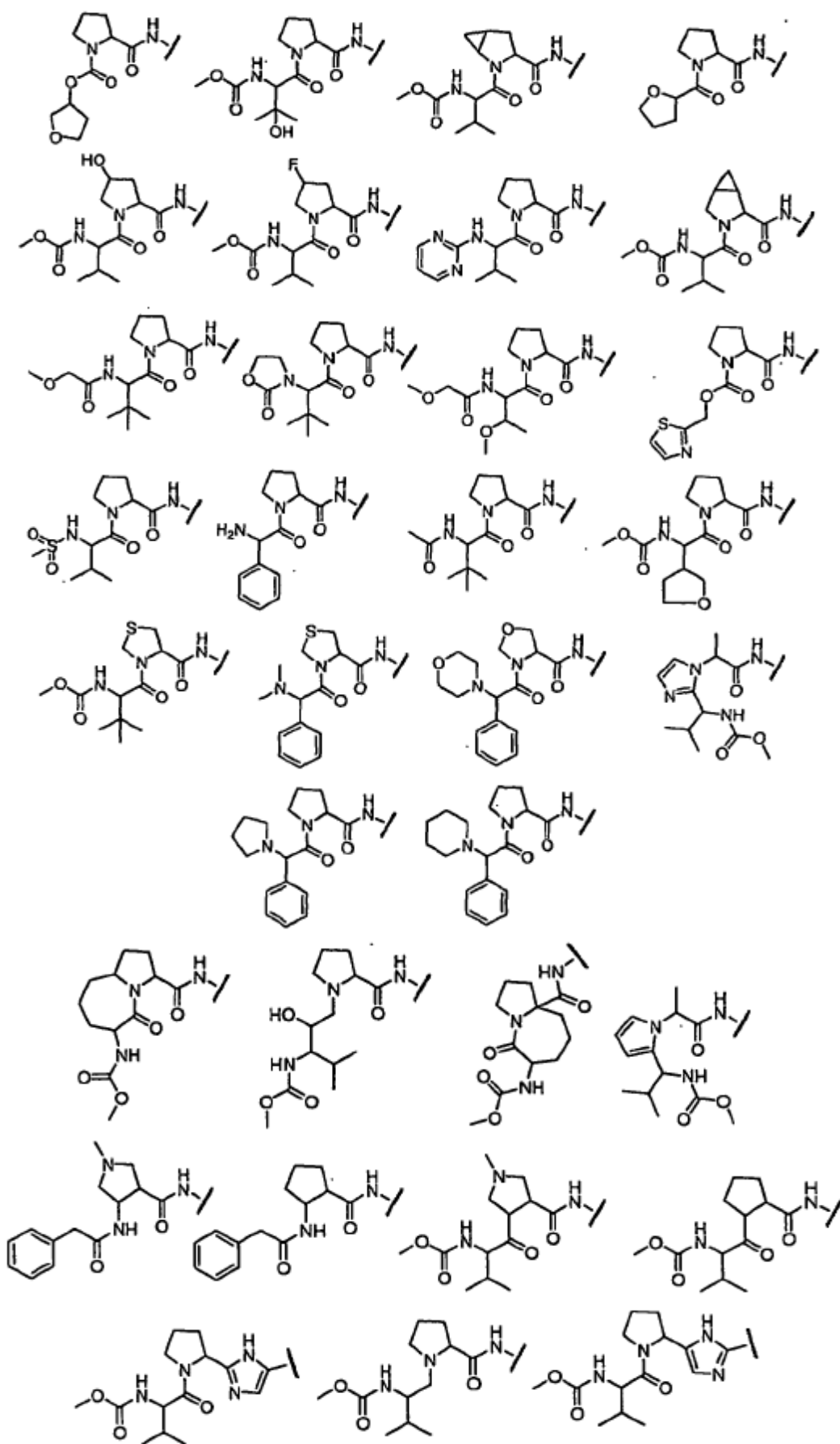
5 er valgt fra tabell 3, og A, B, D og X hver uavhengig er valgfritt substituert med ett eller flere  $R_A$  og hvor  $R_A$  er slik som det ble beskrevet ovenfor, og  $L_1$ ,  $L_2$  og  $L_3$  er bindinger.

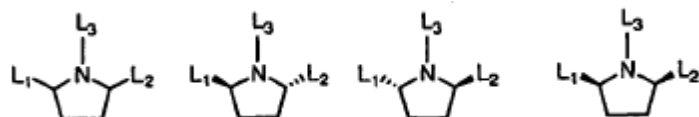
Tabell 1: D



Tabell 2: Y og Z

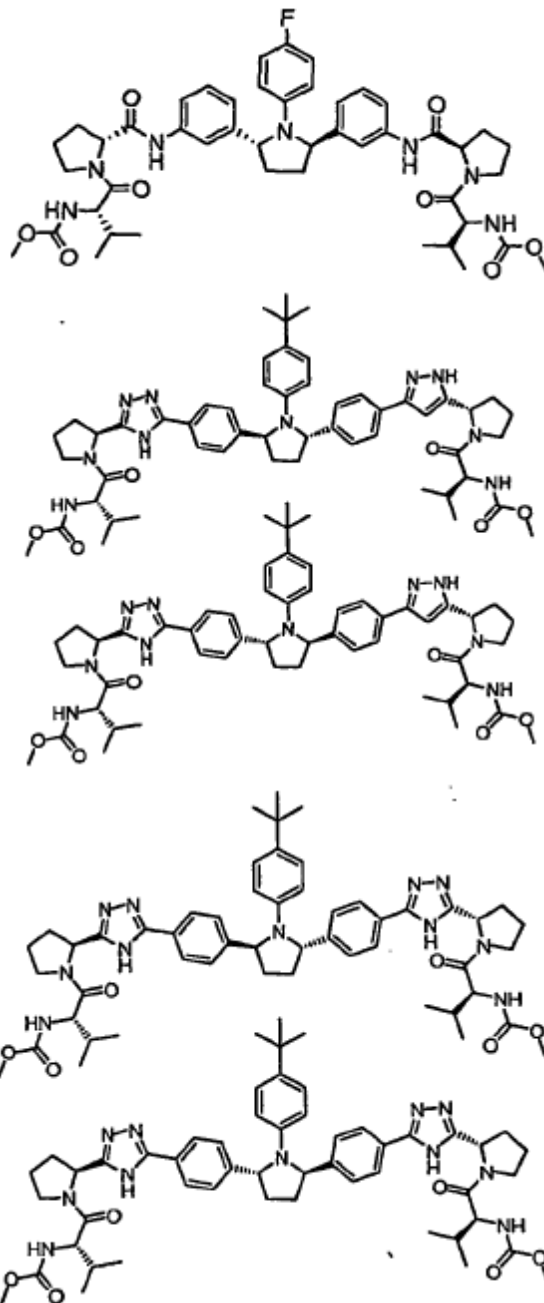


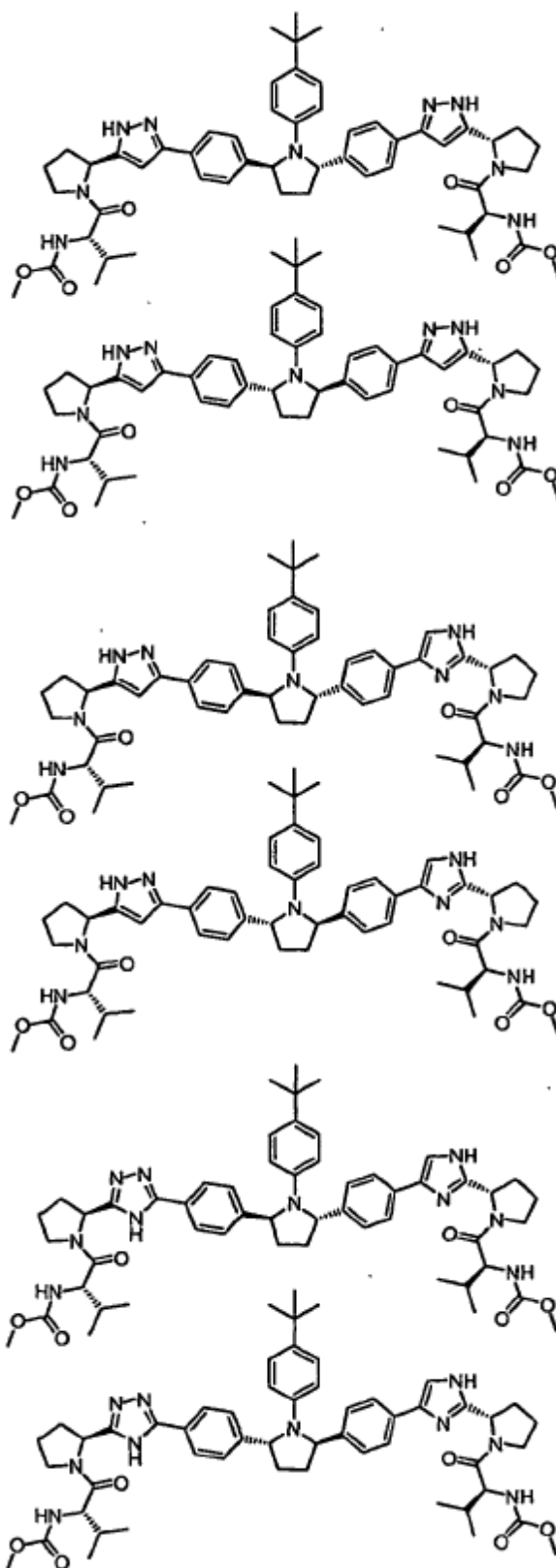


Tabell 3:  $L_1-X-L_2$ 

Andre eksempler på forbindelsene med formel I vises i tabell 4.

Tabell 4





Hver forbindelses anti-HCV-aktivitet kan bestemmes ved å måle aktiviteten av luciferase-reporter-genet i replikonet i nærvær av 5% FBS. Luciferase-reporter-genet plasseres under translasjonell styring av poliovirus-IRES i stedet for HCV-IRES, og HuH-7 celler brukes til å støtte replikasjonen av replikonet.

Den inhibitoriske aktivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bedømmes ved bruk av diverse assayer som er kjent innen faget. For eksempel kan to stabile subgenomiske replikoncellerlinjer brukes for forbindelseskarakterisering i cellekultur: én avledet fra genotype 1a-H77 og

den andre avledet fra genotype 1b-Con1, erholdt fra henholdsvis University of Texas Medical Branch, Galveston, TX eller Apath, LLC, St. Louis, MO. Replikonstruktene kan være bicistroniske subgenomiske replikoner. Genotype 1a-replikonstruktet inneholder NS3-NS5B-kodende region avledet fra H77-stamme av HCV (1a-H77). Replikonet har også en luciferasereporter fra ildflue og en neomycinofototransferase (Neo)-selektierbar markør. Disse to kodende regioner, atskilt av FMDV 2a-protease, omfatter det første cistron av det bicistroniske replikonkonstrukt, hvor det andre cistron inneholder NS3-NS5B-kodende region tilsatt adaptive mutasjoner E1202G, K1691R, K2040R og S2204L. 1b-Con1-replikonstruktet er identisk med 1a-H77-replikon, unntatt at HCV 5'-UTR, 3'-UTR og NS3-NS5B-kodende region er avledet fra 1b-Con1-stamme, og de adaptive mutasjoner er K1609E, K1846T og Y3005C. I tillegg inneholder 1b-Con1-replikonstruktet et poliovirus-IRES mellom HCV-IRES og luciferasegenet. Replikoncellerlinjer kan holdes i Dulbecco's modifiserte Eagles-medium (DMEM) som inneholder 10% (v/v) føtalt bovint serum (FBS), 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen) og 200 mg/ml G418 (Invitrogen).

Den inhibitoriske virkning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen på HCV-replikasjonen kan bestemmes ved å måle aktiviteten av luciferase-reportergen. For eksempel kan replikon-holdige celler podes på 96-brønners plater i tettheten 5000 celler per brønn i 100 ml DMEM som inneholder 5% FBS. Den følgende dag kan forbindelser fortynges i dimetylsulfoksid (DMSO) for å generere en 200x stamopløsning i en serie på åtte halv-log-fortynninger. Fortynningsserien kan deretter fortynges ytterligere 100-foldig i mediet som inneholder 5% FBS. Medium med inhibitorene tilsettes til overnatten-cellekulturplatene som allerede inneholder 100 ml DMEM med 5% FBS. I assayer som måler den inhibitoriske aktivitet i nærvær av humant plasma, kan mediet fra overnatten-kulturplatene erstattes med DMEM som inneholder 40% humant plasma og 5% FBS. Cellene kan inkuberes i tre dager i vevkulturinkubatorer, hvorefter 30 ml Passive Lysis-buffer (Promega) kan tilsettes til hver brønn, og deretter inkuberes platene i 15 minutter under gynging for å spalte cellene. Luciferinopløsning (100 ml, Promega) kan tilsettes til hver brønn, og luciferaseaktiviteten kan måles med et Victor II-luminometer (Perkin-Elmer). Prosentandelen inhibering av HCV-RNA-replikasjonen kan beregnes for hver forbindelseskonsentrasjon, og  $EC_{50}$ -verdien kan beregnes ved bruk av ikke-lineær regresjonskurvetilpasning til den 4-parameters logistiske ligning og GraphPad Prism 4-programvare. Ved bruk av de ovenfor beskrevne assayer eller lignende cellebaserte replikonassayer, oppviste representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse en signifikant inhibitorisk aktivitet mot HCV-replikasjon.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen. En farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen, hvorav hver har formel I (eller  $I_A$  eller  $I_D$ ).

I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger omfattende farmasøytisk akseptable salter eller solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Uten begrensning, kan farmasøytisk akseptable salter være dobbeltioner eller avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syrer eller baser. Fortrinnsvis beholder et farmasøytisk akseptable salt den biologiske virkning av den frie syre eller base av forbindelsen uten overdreven toksisitet, irritasjon eller allergisk respons, har et rimelig fordel/risiko-forhold, er virksomt for den tiltenkte bruk, og er ikke biologisk eller på annen måte uønskelig.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen (eller et salt eller solvate derav) og et annet terapeutisk middel. Som illustrasjon, og ikke begrensning, kan disse andre terapeutiske midler velges fra antivirale midler (f.eks. anti-HIV-midler, anti-HBV-midler eller andre anti-HCV-midler så som HCV-proteaseinhibitorer, HCV-polymeraseinhibitorer, HCV-helikaseinhibitorer, IRES-inhibitorer eller NS5A-inhibitorer), anti-bakterielle midler, antifungale midler, immunomodulatorer, anti-kreft- eller kjemoterapeutiske midler, anti-inflammatoriske midler, antisense-RNA, siRNA, antistoffer eller midler for å behandle cirrhose eller



betennelse i leveren. Bestemte eksempler på disse andre terapeutiske midler omfatter, men er ikke begrenset til, ribavirin,  $\alpha$ -interferon,  $\beta$ -interferon, pegylert interferon- $\alpha$ , pegylert interferon-lambda, ribavirin, viremudin, R-5158, nitazoxanid, amantadin, Debio-025, NIM-811, R7128, R<sub>1</sub>626, R4048, T-1106, PSI-7851 (Pharmasset) (nukleosid polymeraseinhibitor), PSI-938 (Pharmasset)

- 5 (nukleosidpolymeraseinhibitor), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (nukleosidpolymeraseinhibitor), IDX102, IDX375 (ikke-nukleosidpolymeraseinhibitor), GS-9190 (ikke-nukleosidpolymeraseinhibitor), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (NS5A-inhibitor), BMS-791325 (proteaseinhibitor), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (proteaseinhibitor), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A-inhibitor), A-689 (Arrow Therapeutics)
- 10 (NS5A-inhibitor), INX08189 (Inhibitex) (polymeraseinhibitor), AZD2836, telaprevir (proteaseinhibitor), boceprevir (proteaseinhibitor), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (proteaseinhibitor), VBY-376, VX-500 (Vertex) (proteaseinhibitor), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (proteaseinhibitor), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (proteaseinhibitor), ITMN-191 (Intermune, Roche) (proteaseinhibitor), MK-7009 (Merck) (proteaseinhibitor), IDX-PI (Novartis), BI-
- 15 201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (nukleosidpolymeraseinhibitor), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (nukleosidpolymeraseinhibitor), PF-868554 (Pfizer) (ikke-nukleosidpolymeraseinhibitor), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (NS5A-inhibitor), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Al-buferon (Novartis), ABT-450 (Abbott/Enanta) (proteaseinhibitor), ABT-333 (Abbott) (ikke-nukleosidpolymeraseinhibitor), ABT-072
- 20 (Abbott) (ikke-nukleosidpolymeraseinhibitor), ritonavir, en annen cytokrom-P450-monooksygenaseinhibitor, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

I én utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter, solvater eller prodroger derav), og ett eller flere andre antivirale midler.

- 25 I en annen utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav), og ett eller flere andre anti-HCV-midler. For eksempel kan en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatte én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub> (eller et salt eller solvat derav), og et middel valgt fra HCV-polymeraseinhibitorer (medregnet nukleosid eller ikke-nukleosid type polymeraseinhibitorer), HCV proteaseinhibitorer, HCV-helikaseinhibitorer,
- 30 CD81-inhibitorer, cyklofilininhibitorer, IRES-inhibitorer eller NS5A-inhibitorer.

- I enda en annen utførelse, omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav), og ett eller flere andre antivirale midler, så som anti-HBV, anti-HIV-midler, eller anti-hepatitt A-, anti-hepatitt D-, anti-hepatitt E- eller anti-hepatitt G-midler. Ikke-begrensede eksempler på anti-HBV-midler omfatter adefovir, lamivudin og tenofovir. Ikke-begrensede eksempler på anti-HIV-legemidler omfatter ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudine, lamivudin, didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin, abacavir, efavirenz, nevirapin, delavirdin, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtid, T-1249 eller andre inhibitorer av HIV-
- 40 protease, reverse transkriptase, integrase eller fusjon. Hvilke som helst andre ønskelige antivirale midler kan også innlemmes i en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, slik som en fagman vil forstå.

- I en foretrukket utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en
- 45 forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), og en inhibitor av HCV-protease. I en annen foretrukket utførelse, omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen en forbindelse

ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), og en inhibitor av HCV-polymerase (f.eks. en ikke-nukleosid polymeraseinhibitor, eller fortrinnsvis en nukleosid polymeraseinhibitor). I enda en annen foretrukket utførelse, omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse (1) en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), (2) en inhibitor av HCV-protease, og (3) en inhibitor av HCV-polymerase (f.eks. en ikke-nukleosid polymeraseinhibitor eller fortrinnsvis en nukleosid polymeraseinhibitor). Ikke-begrensede eksempler på protease- og polymeraseinhibitorer er slike som ble beskrevet ovenfor.

En farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter typisk en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Ikke-begrensede eksempler på egnede farmasøytisk akseptable bærere/eksipienser omfatter sukkere (f.eks. laktose, glukose eller sakkarose), stivelser (f.eks. maisstivelse eller potetstivelse), cellulose eller dens derivater (f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose eller celluloseacetat), oljer (f.eks. jordnøttolje, bomullsfrøolje, saffranolje, sesamolje, olivenolje, maisolje eller soyabønneolje), glykoler (f.eks. propylenglykol), buffermidler (f.eks. magnesiumhydroksid eller aluminiumhydroksid), agar, algininsyre, pulverformet tragakant, malt, gelatin, talkum, kakaosmør, pyrogenfritt vann, isotonisk saltvann, Ringer's oppløsning, etanol eller fosfatbuffer oppløsninger. Smøremidler, fargestoffer, frigjøringsmidler, belegningsmidler, søtstoffer, smakstoffer eller duftstoffer, konserveringsmidler eller antioksidanter kan også innlemmes i en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres basert på deres administrasjonsruter ved bruk av fremgangsmåter som er velkjent innen faget. For eksempel kan et sterilt injiserbart preparat fremstilles som en steril injiserbar vandig eller oljete suspensjon ved bruk av egnede dispersjons- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Suppositorier for rektal administrasjon kan fremstilles ved å blande legemidler med en egnet ikke-irriterende eksipiens så som kakaosmør eller polyetylen glykoler som er faste ved vanlige temperaturer men flytende ved rektal temperatur og som derfor vil smelte i rektum og frigi legemidlene. Faste doseringsformer for oral administrasjon kan være kapsler, tabletter, piller, pulvere eller granuler. I slike faste doseringsformer, kan de aktive forbindelser blandes med minst ett inert fortynningsmiddel så som sakkarose, laktose eller stivelse. Faste doseringsformer kan også omfatte andre substanser i tillegg til inerte fortynningsmidler, så som smøremidler. I tilfellet av kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformene også omfatte buffermidler. Tabletter og piller kan i tillegg fremstilles med enteriske belegg. Flytende doseringsformer for oral administrasjon kan omfatte farmasøytisk akseptable emulsjoner, oppløsninger, suspensjoner, sirupper eller eliksirer som inneholder inerte fortynningsmidler som er vanlige innen faget. Flytende doseringsformer kan også omfatte fuktemidler, emulgeringsmidler, suspensjonsmidler, søtstoffer, smakstoffer eller duftstoffer. De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres i form av liposomer, slik som det beskrives i U.S.-patent nr. 6,703,403. Formulering av legemidler som er anvendbare ifølge foreliggende oppfinnelse, diskuteres generelt i for eksempel Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), og Lachman, L., utg., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

Enhver forbindelse som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan brukes til å fremstille farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse.

I en foretrukket utførelse, formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133,

162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav) i en fast dispersjon, hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan dispergeres molekylært i en amorf matrise som omfatter en farmasøytisk akseptabel, hydrofil polymer. Matrisen kan også inneholde en farmasøytisk akseptabel surfaktant. Egnede faste dispersjonsteknologi for å formulere en forbindelse ifølge oppfinnelsen omfatter, men er ikke begrenset til, smelteekstrudering, sprøytetørking, samfelning, frysetørking eller andre løsemiddelfordampningsteknikker, hvor smelteekstrudering og sprøytetørking foretrekkes. I ett eksempel formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en fast dispersjon omfattende kopovidon og vitamin E-TPGS. I et annet eksempel formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en fast dispersjon omfattende kopovidon og Span 20.

10 En fast dispersjon som beskrevet heri, kan til minst 30 vekt% utgjøres av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike hydrofile polymerer. Fortrinnsvis utgjøres den faste dispersjon til minst 40 vekt% av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike hydrofile polymerer. Mer foretrukket utgjøres den faste dispersjon til minst 50 vekt% (medregnet f.eks. minst 60 vekt%, 70 vekt%, 80 vekt% eller 90 vekt%) av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike polymerer. En fast dispersjon som beskrives heri, kan også inneholde minst 1 vekt% av en farmasøytisk akseptabel surfaktant eller en kombinasjon av slike surfaktanter. Fortrinnsvis inneholder den faste dispersjon minst 2 vekt% av en farmasøytisk akseptabel surfaktant eller en kombinasjon av slike surfaktanter. Mer foretrukket inneholder den faste dispersjon fra 4 til 20 vekt% surfaktant(er), så som fra 5 til 10 vekt% surfaktant(er). I tillegg kan en fast dispersjon som beskrives heri, inneholde minst 1% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis minst 5%, medregnet f.eks. minst 10%. I ett eksempel utgjøres den faste dispersjon til 5% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), som er molekylært dispergert i en amorf matrise omfattende 7% vitamin E-TPGS og 88% kopovidon; den faste dispersjon kan også blandes med andre eksipienser så som mannitol/aerosil (99:1), og vektforholdet mellom den faste dispersjon og de øvrige eksipienser kan variere fra 5:1 til 1:5, hvor 1:1 er foretrukket. I et annet eksempel utgjøres den faste dispersjon til 5% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), som er molekylært dispergert i en amorf matrise omfattende 5% Span 20 og 90% kopovidon; den faste dispersjon kan også blandes med andre eksipienser så som mannitol/aerosil (99: 1), og vektforholdet mellom den faste dispersjon og de øvrige eksipienser kan variere fra 5:1 til 1:5, hvor 1:1 er foretrukket.

Forskjellige additiver kan også være innlemmes i eller blandes med den faste dispersjon. For eksempel kan minst ett additiv valgt fra flytregulatorer, bindemidler, smøremidler, fyllstoffer, desintegreringsmidler, plastifiseringsmidler, fargestoffer eller stabiliseringsmidler brukes ved komprimering av den faste dispersjon til tabletter. Disse additiver kan blandes med malt eller kvernet fast dispersjon før komprimering. Desintegreringsmidler fremmer en rask desintegrasjon av det faste stoff i magen og holder de frigitte granuler atskilt fra hverandre. Ikke-begrensede eksempler på egnede desintegreringsmidler er fornettede polymerer så som fornettet polyvinylpyrrolidon, fornettet natriumkarboksymetylcellulose eller natriumkruskarmellose. Ikke-begrensede eksempler på egnede fyllstoffer (også benevnt bulkstoffer) er laktosemonohydrat, kalsiumhydrogenfosfat, mikrokrySTALLINSK cellulose (f.eks. Avicell), silikater, spesielt siliciumdioksid, magnesiumoksid, talkum, potet- eller maisstivelse, isomalt eller polyvinylalkohol. Ikke-begrensede eksempler på egnede flytregulatorer omfatter høyt dispergert silika (f.eks. kolloidal silika så som Aerosil), og animalske eller vegetabiliske fetter eller vokser. Ikke-begrensede eksempler på egnede smøremidler omfatter polyetylen glykol (som

f.eks. har en molekylvekt fra 1000 til 6000), magnesium- og kalsiumstearater, natriumstearylfulmarat og lignende. Ikke-begrensede eksempler på stabiliseringsmidler omfatter antioksidanter, lysstabilisatorer, radikalinnfangere eller stabiliseringsmidler mot microbielt angrep.

Heri beskrives utførelse av fremgangsmåter ved bruk av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) for å inhibere HCV-replikasjon. Fremgangsmåtene omfatter å bringe celler som er infisert med HCV-virus, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller solvat derav), hvorved replikasjonen av HCV-virus i cellene inhiberes. Anvendt heri, betyr å "inhibere" å signifikant redusere, eller helt forhindre, aktiviteten som inhiberes (f.eks. viral replikasjon). I mange tilfeller kan representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse redusere replikasjonen av HCV-virus (f.eks. i et HCV-replikonassay slik som det ble beskrevet ovenfor) med minst 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% eller mer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inhibere én eller flere HCV-subtyper. Eksempler på HCV-subtyper som er følsomme for foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, HCV-genotypene 1, 2, 3, 4, 5 og 6, medregnet HCV-genotypene 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a eller 4a. I én utførelse brukes én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å inhibere replikasjonen av HCV-genotype 1a. I en annen utførelse brukes én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å inhibere replikasjonen av HCV-genotype 1b. I enda en annen utførelse brukes én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å inhibere replikasjonen av både HCV-genotype 1a og 1b.

Heri beskrives fremgangsmåter ved bruk av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) for å behandle HCV-infeksjon. Fremgangsmåtene omfatter typisk å administrere en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt, solvat eller en prodroge derav), eller en farmasøytisk sammensetning omfattende samme, til en HCV-pasient, hvorved HCV-virusnivået i blodet eller leveren av pasienten reduseres. Anvendt heri, viser begrepet "behandling" eller "å behandle" til å reversere, lindre, inhibere progresjonen av eller forebygge forstyrrelsen eller tilstanden, eller ett eller flere symptomer av en slik forstyrrelse eller tilstand som et slikt begrep viser til. Begrepet "behandling" viser til å behandle. I én utførelse omfatter fremgangsmåtene å administrere en terapeutisk virksom mengde av to eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter, solvater eller prodroger derav), eller en farmasøytisk sammensetning omfattende samme, til en HCV-pasient, hvorved HCV-virusnivået i blodet eller leveren av pasienten reduseres.

En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller solvat derav) kan administreres som eneste aktivt farmasøytisk middel, eller i kombinasjon med et annet ønskelig legemiddel, så som andre anti-HCV-midler, anti-HIV-midler, anti-HBV-midler, anti-hepatitt A-midler, anti-hepatitt D-midler, anti-hepatitt E-midler, anti-hepatitt G-midler eller andre antivirale legemidler. Enhver forbindelse som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan anvendes i fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse. I én slik utførelse av en fremgangsmåte for å behandle HCV-infeksjon, omfatter fremgangsmåten å administrere en forbindelse ifølge oppfinnelsen (f.eks. en forbindelse med formel I, I<sub>A</sub> eller I<sub>D</sub>, eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra eksemplene 1-18, 20-25, 27, 34-48, 53-55, 59-64, 66-71, 79, 81-86, 88-90, 92-96, 98, 100, 102, 103, 105, 106, 111, 112, 117, 125, 128-130, 133, 162, 170-173, 180-183, 186, 189, 194, 197-206 og 208-212, eller et salt eller solvat derav), interferon og ribavirin til en HCV-pasient. Interferonet er fortrinnsvis  $\alpha$ -interferon, og er mer foretrukket pegylert interferon- $\alpha$  så som PEGASYS (peginterferon alfa-2a).

En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller løsemiddel derav) kan administreres til en pasient i én enkelt dose eller i oppdelte doser. En typisk daglig dosering kan, uten begrensning, variere fra 0,1 til 200 mg/kg kroppsvekt, så som fra 0,25 til 100 mg/kg kroppsvekt. Enkeltdosesammensetninger kan inneholde disse mengder eller submultipler derav for å utgjøre den daglige dose. Fortrinnsvis inneholder hver dosering en tilstrekkelig mengde av en forbindelse ifølge

foreliggende oppfinnelse til å virksomt redusere HCV-virusbelastningen i blodet eller leveren av pasienten. Mengden aktiv ingrediens, eller de kombinerte aktive ingredienser, for å danne én enkelt doseringsform, kan variere avhengig av verten som skal behandles og den bestemte administrasjonsmåte. Det bør forstås at det bestemte doseringsnivå for en bestemt pasient vil avhenge

5 av forskjellige faktorer medregnet aktiviteten av den bestemte forbindelse som anvendes, alderen, kroppsvekten, den generelle helsetilstand, kjønn, kostholdet, administrasjonstidspunktet, administrasjonsruten, utsondringshastigheten, legemiddelkombinasjonen og alvorret av den bestemte sykdom som gjennomgår terapi.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes til å behandle

10 HCV-infeksjon. Fremgangsmåtene omfatter typisk å administrere en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse til en HCV-pasient, hvorved HCV-virusnivået i blodet eller leveren av pasienten reduseres. Enhver farmasøytisk sammensetning som beskrives heri, kan brukes i fremgangsmåtene.

Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for fremstilling av legemidler for behandling av HCV-infeksjon. Enhver forbindelse ifølge oppfinnelsen som beskrives heri, eller et

15 farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan brukes til å fremstille legemidler ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være isotopisk substituert. Foretrukken isotopisk substitusjon omfatter substitusjoner med stabile eller ikke-radioaktive isotoper så som deuterium,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  eller  $^{18}\text{O}$ . Innlemmelse av et tungt atom, så som erstatning av hydrogen med

20 deuterium, kan gi opphav til en isotopeffekt som kunne endre legemidlets farmakokinetikk. I ett eksempel er minst 5 mol% (f.eks. minst 10 mol %) av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse erstattet med deuterium. I et annet eksempel er minst 25 mol% av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er erstattet med deuterium. I et ytterligere eksempel er

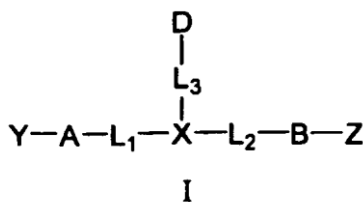
25 minst 50, 60, 70, 80 eller 90 mol% av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse erstattet med deuterium. Den naturlige forekomst av deuterium er ca. 0,015%. Deuteriumsubstitusjon eller -anrikning kan oppnås, uten begrensning, ved å enten utveksle protoner med deuterium eller ved å syntetisere molekylet med anrikede eller substituerte utgangsstoffer. Andre metoder som er kjent innen faget, kan også brukes for isotopiske substitusjoner.

Beskrivelsen av foreliggende oppfinnelse ovenfor tilveiebringer illustrasjon og beskrivelse, men er

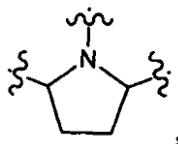
30 ikke ment å skulle være uttømmende eller å skulle begrense oppfinnelsen til nøyaktig det som beskrives. Modifikasjoner og variasjoner er mulige i lys av hva som beskrives ovenfor, eller kan oppnås utfra utøvelse av oppfinnelsen. Det noteres derfor at rammen for foreliggende oppfinnelsen defineres av kravene og deres ekvivalenter.

## Patentkrav

1. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derivat,



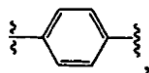
hvor: X er



5 hvor nitrogenringatomet er direkte bundet til  $-\text{L}_3-\text{D}$ , og hvor X er valgfritt substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

$\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$  og  $\text{L}_3$  er bindinger;

A og B hver uavhengig er



10 og hver uavhengig er valgfritt substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;  
 D er  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, og valgfritt er substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

15 Y er  $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_D$ ,  $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_D$ ,  $\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_D$ , eller  $\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_D$ ;

Z er  $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_D$ ,  $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_D$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_D$ , eller  $\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_D$ ;

$\text{R}_1$  er  $\text{R}_C$ , og  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

20  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_6$  hver uavhengig er  $\text{R}_C$ , og  $\text{R}_4$  og  $\text{R}_7$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet karbocyklus eller heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

$\text{R}_8$  er  $\text{R}_C$ , og  $\text{R}_9$  og  $\text{R}_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

25  $\text{R}_{10}$  og  $\text{R}_{13}$  hver uavhengig er  $\text{R}_C$ , og  $\text{R}_{11}$  og  $\text{R}_{14}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet karbocyklus eller heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

hver G uavhengig er  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, og hver uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

30 hver T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding,  $-\text{L}_S-$ ,  $-\text{L}_S-\text{M}-\text{L}_S'$  eller  $-\text{L}_S-\text{M}-\text{L}_S'-\text{M}'-\text{L}_S''$ , hvor hver M og  $\text{M}'$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{OS}(\text{O})-$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B)-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_B)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B)-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_B')$ ,  $-\text{N}(\text{R}_B)\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_B')$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ -karbocyklus eller 3- til 12-leddet

35 heterocyklus, og hvor  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ -karbocyklus og den 3- til 12-leddede heterocyklus hver uavhengig og ved hver forekomst valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $\text{R}_A$ ;

hver  $\text{R}_D$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen eller  $\text{R}_A$ ;

$R_A$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller  $-L_S-R_E$ ;

$R_B$  og  $R_B'$  hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocykus eller heterocyklus i  $R_B$  eller  $R_B'$  ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl;

$R_C$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocykus eller heterocyklus i  $R_C$  ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl;

$R_E$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2 R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)C(O)R_S'$ ,  $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)SO_2 R_S'$ ,  $-SO_2 N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ ,  $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ ,  $-OS(O)-R_S$ ,  $-OS(O)_2-R_S$ ,  $-S(O)_2OR_S$ ,  $-S(O)OR_S$ ,  $-OC(O)OR_S$ ,  $N(R_S)-C(O)OR_S'$ ,  $-OC(O)N(R_S R_S')$ ,  $-N(R_S)S(O)-R_S'$ ,  $-S(O)N(R_S R_S')$  eller  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ; eller  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller  $C_3-C_6$ -karbocykus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl;

$R_L$  ved hver forekomst er uavhengig valgt fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano,  $-O-R_S$ ,  $-S-R_S$ ,  $-C(O)R_S$ ,  $-OC(O)R_S$ ,  $-C(O)OR_S$ ,  $-N(R_S R_S')$ ,  $-S(O)R_S$ ,  $-SO_2 R_S$ ,  $-C(O)N(R_S R_S')$  eller  $-N(R_S)-C(O)R_S'$ ; eller  $C_3-C_6$ -karbocykus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl;

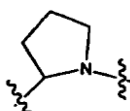
$L_S$ ,  $L_S'$  og  $L_S''$  hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra binding; eller  $C_1-C_6$ -alkylen,  $C_2-C_6$ -alkenylen eller  $C_2-C_6$ -alkynylen, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_L$ ; og

$R_S$ ,  $R_S'$  og  $R_S''$  hver ved hver forekomst er uavhengig valgt fra hydrogen;  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl eller  $C_2-C_6$ -alkynyl, som ved hver forekomst hver uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocykus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocykus eller heterocyklus i  $R_S$ ,  $R_S'$  eller  $R_S''$  ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_2-C_6$ -alkenyl,  $C_2-C_6$ -alkynyl,  $C_1-C_6$ -haloalkyl,  $C_2-C_6$ -haloalkenyl eller  $C_2-C_6$ -haloalkynyl, hvor hver av nevnte heterocykluser uavhengig er et mettet ringsystem, et delvis umettet ringsystem eller et fullstendig umettet ringsystem, hvor minst ett ringatom i ringsystemet er et heteroatom.

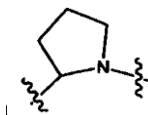
2. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor:  
T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-M'-L_5''$ - eller  $-N(R_B)C(O)-L_5'-M'-L_5''$ -; og  
hver  $L_5'$  er uavhengig  $C_1-C_6$ -alkylen, og ved hver forekomst uavhengig valgfritt kan være  
substituert med ett eller flere  $R_L$ .

5 3. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor: Y er  $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ;  
Z er  $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ;  
T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-M'-L_5''$ -; og  
D er  $C_5-C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 10-leddet bicyklus, og er substituert  
med ett eller flere  $R_A$ .

10 4. Forbindelse eller salt ifølge krav 3, hvor T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-$   
 $N(R_B)C(O)-L_5''$ - eller  $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -; og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet  
til, danner

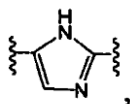


15 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene  
som de er bundet til, danner



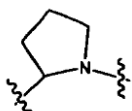
som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

20 5. Forbindelsen eller salt ifølge krav 1, hvor: Y er  $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ;  
Z er  $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ;  
hver G uavhengig er

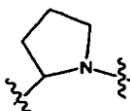


25 og hver uavhengig valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ;  
T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-M'-L_5''$ -; og  
D er  $C_5-C_6$ -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 10-leddet bicyklus, og er substituert  
med ett eller flere  $R_A$ .

6. Forbindelse eller salt ifølge krav 5, hvor T ved hver forekomst er uavhengig valgt fra  $-C(O)-L_5'-$   
 $N(R_B)C(O)-L_5''$ - eller  $-C(O)L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''$ -; og  $R_2$  og  $R_5$ , tatt sammen med atomene som de er bundet  
til, danner



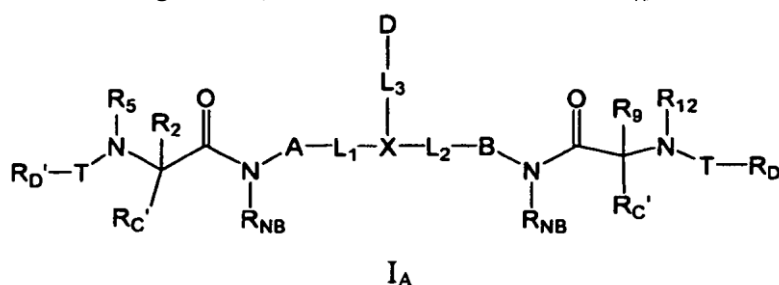
30 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ ; og  $R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene  
som de er bundet til, danner



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .



7. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse eller et salt ifølge krav 1.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, ytterligere omfattende et annet anti-HCV-middel.
9. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor forbindelsen er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
10. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor forbindelsen er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
11. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor forbindelsen er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
12. Forbindelse ifølge krav 1 som er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
13. Forbindelse ifølge krav 1 som er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
14. Forbindelse ifølge krav 1 som er dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-(4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat.
15. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 12.
16. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 13.
17. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 14.
18. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor forbindelsen har formel I<sub>A</sub>,



- 25 hvor:
- hver R<sub>NB</sub> er uavhengig valgt fra R<sub>B</sub>; hver R<sub>C'</sub> er uavhengig valgt fra R<sub>C</sub>; hver R<sub>D'</sub> er uavhengig valgt fra R<sub>D</sub>;
- R<sub>2</sub> og R<sub>5</sub>, tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R<sub>A</sub>; og
- 30

$R_9$  og  $R_{12}$ , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner en 3- til 12-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere  $R_A$ .

19. Forbindelse eller sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-18 for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon.