



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2373172 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 57/00 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.12.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.17
(86)	Europeisk søknadsnr	09831077.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.12
(30)	Prioritet	2008.12.03, US, 119723 P 2009.04.28, US, 173590 P 2009.04.28, US, 214881 P 2009.06.01, US, 182952 P 2009.06.01, US, 182958 P
(84)	Utpelte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Presidio Pharmaceuticals, Inc., 1700 Owens Street Suite 585, San Francisco, CA 94158, USA
(72)	Oppfinner	ZHONG, Min, C/o Presidio Pharmaceuticals Inc.1700 Owens Street Suite 585, San Francisco, CA 94158, USA LI, Leping, C/o Presidio Pharmaceuticals Inc.1700 Owens Street Suite 585, San Francisco, CA 94158, USA
(74)	Fullmektig	Kipa AB, Box 1065, SE-25110 HELSINGBORG, Sverige

(54)	Benevnelse	Hemmere av HCV NS5A
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2005 026 923 US-A1- 2007 185 175 US-A1- 2008 050 336 WO-A1-2010/132601 WO-A1-2011/031904 WO-A1-2011/059850 WO-A2-2008/021936

HEMMERE AV HCV NS5A

Erklæring om relaterte søknader

[0001] Denne søknaden krever prioritet fra foreløpige amerikanske søknader
5 61/119,723 levert 3. desember 2008, 61/173,590 og 61/214,881 levert 28. april
2009, og 61/182,958 og 61/182,952 levert 1. juni 2009.

Oppfinnelsens område

[0002] Oppfinnelsen er relatert til forbindelser som er nyttige for hemming av
10 replikasjon av hepatitt C-virus ("HCV"), spesielt funksjoner til det ikke-strukturelle
proteinet 5A ("NS5A") til HCV.

Bakgrunnen til oppfinnelsen

[0003] HCV er et enkeltstrenget RNA-virus som er et medlem av familien
15 flaviviridae. Viruset viser omfattende genetisk heterogenitet da det i dag er syv
identifiserte genotyper og mer enn 50 identifiserte undertyper. I HCV-infiserte
celler, oversettes viralt RNA til et polyprotein som blir spaltet i ti individuelle
proteiner. Ved amino-terminus er strukturelle proteiner: kjerneproteinet (C) og
lipidmembranens glykoproteiner, E1 og E2. p7, et integrert membranprotein, følger
20 E1 og E2. I tillegg er det seks ikke-strukturelle proteiner, NS2, NS3, NS4A, NS4B,
NS5A og NS5B, som spiller en funksjonell rolle i HCV-livssyklusen. (se, for
eksempel, Lindenbach, B.D. and C.M. Rice, Nature. 436:933-938, 2005).

[0004] Infeksjon med hepatitt C er et alvorlig helseproblem. Det er anslått at 170
25 millioner mennesker over hele verden er kronisk infisert med HCV. HCV-infeksjon
kan føre til kronisk hepatitt, skrumplever, leversvikt og hepatocellulært karsinom.
Kronisk HCV-infeksjon er således en vesentlig verdensomspennende årsak til
lever-relatert prematur dødelighet.

30 [0005] Dagens standard for behandlingsregime for HCV-infeksjon involverer
interferon alfa, alene eller i kombinasjon med ribavirin. Behandlingen er tungvint
og har noen ganger invalidiserende og alvorlige bivirkninger og mange pasienter
responderer ikke varig på behandlingen. Det er et sterkt behov for nye og
effektive metoder for behandling av HCV-infeksjon.

Patentsøknad nr. 2008/021936 beskriver forbindelser som er hemmende for hepatitt C som kan hemme funksjonen til NS5A-protein som kodes av hepatitt C-viruset.

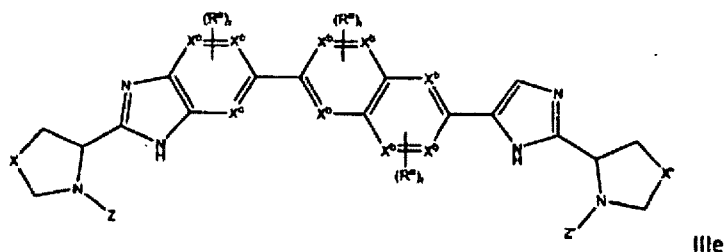
5

Sammendrag av oppfinnelsen

Grunnleggende funksjoner til NS5A-protein til HCV gjør det til et ideelt mål for hemmere. Den foreliggende søknaden beskriver en klasse av forbindelser som målrettes mot NS5A-proteinet og metoder for bruk av disse til å behandle HCV-infeksjon hos mennesker.

10

Den foreliggende oppfinnelse er rettet mot forbindelser med formel IIIe



15

Hvor

X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O) 1,2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O) 1,2- og -CH₂N(R₁)-, hvor R₁ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl

25

X_b er uavhengig C eller N

X_c er uavhengig C eller N

3

hver Ra er valgt uavhengig fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino;

5

hver r er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;

Z og Z' er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C1 to C5 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralyl, 1-3 aminosyrer,

10

-(U-(CR₄₂)_rN Rt(R₄₂)_{th}-U-(CR₄₂_k -NR'-(CR₄₂)_t -R₈, -U- CR₄₂)_t -R₈, og -[U-(CR₄₂_h -NlisCR₄₂)₁-U-(CR₄₂)_t t-0-(CR₄₂)_t -R₈, hvor,

U er valgt fra gruppen bestående av -C(0)-, -C(S)- og -S(0)₂-,

15

hver R₄, R₅ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

20

R₈ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl; sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, -C(0)- R₈₁, -C(S)- R₈₁, -C(0)-O- R₈₁, -C(0)-N-R₈₁₂, -S(0)₂-R₈₁ og -S(0)₂-N-R₈₁₂, hvor hver R₈₁ er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

25

eventuelt danner R₇ og R₈ sammen en 4-7 leddet ring,

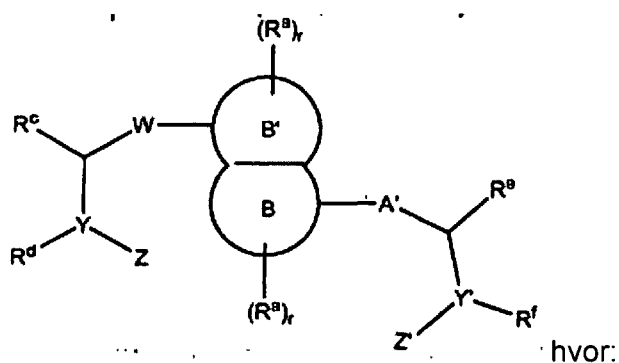
hver t er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4, og

30

u er 0, 1 eller 2.

[0007] Forbindelser av formel I som er beskrevet, omfatter forbindelser formel IIIe som disceosed over:

4

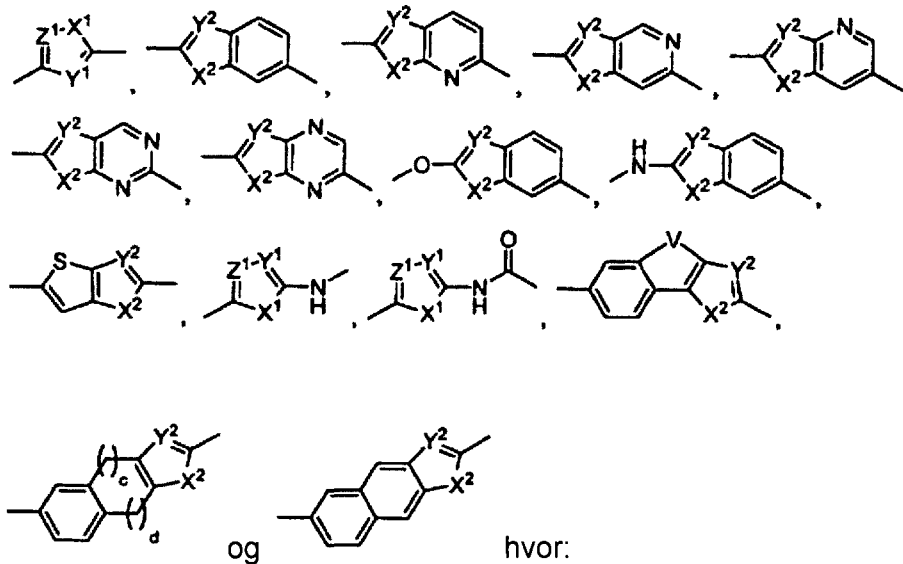


A' er valgt fra gruppen bestående av enkeltbinding, $-(CR_2)_a-C(=O)-(CR_2)_p-$,

- 5 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(RN)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(=O)_k-N(RN)-(CR_2)_p-$,
 $-(CR_2)_n-C(=O)-N(RN)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-NO_2-N(RN)-(CR_2)_p-$,
 $-(CR_2)_n-C(=O)-O-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-N(RN)-S(=O)_k-N(RN)-(CR_2)_p-$ and $-(CR_2)_n-N(RN)-$

C(=O)-O- $-(CR_2)_p-$ og en heteroarylgruppe valgt fra gruppen bestående av, ,

10



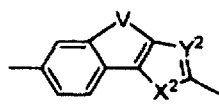
- 15 X' er CH₂, NH, O eller S,

Y₁, Y₂ og Z₁ er hver uavhengig CH eller N,

X₂ er NH, O eller S,

V er -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, -(CH₂)^a-N(RN)-(CH₂)^b- eller -(CH₂)^c-O-(CH₂)^d-, hvor a og b er uavhengig 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at a og b ikke begge er 0,

5



inneholder eventuelt 1 eller 2 nitrogenatomer som heteroatomer på fenylrestene,

karbonene til heteroarylgruppen er hver uavhengig substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino,

nitrogenene, hvis til stede, til heteroarylgruppen er hver uavhengig substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid,

20

a og b er uavhengig 1, 2 eller 3.

c og d er uavhengig 1 eller 2.

25

n og p er uavhengig 0, 1, 2 eller 3.

k er 0, 1 eller 2.

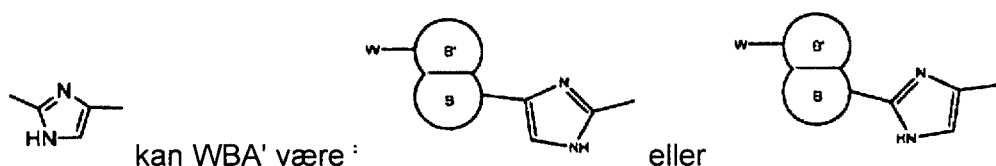
hver R er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen,

30

-OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino.

5 hver RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid, og

10 hvor B kan være festet til hver side av A' slik at i det eksemplet hvor A' er

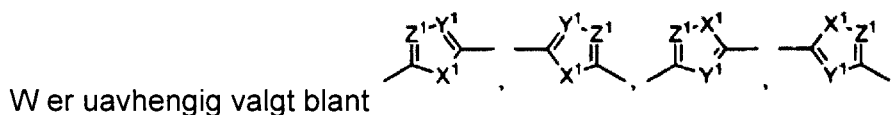


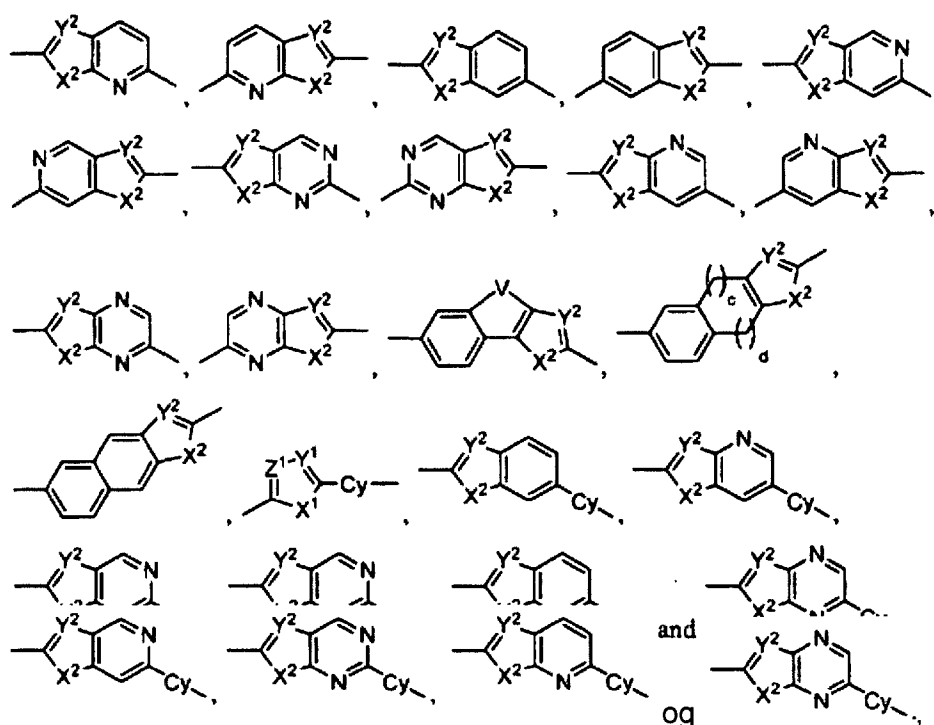
B og B' er hver uavhengig en 4- til 8-leddet ring som er en aryl-, heteroaryl-,
 15 sykloalkyl- eller heterosykelgruppe, hvor hvert heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S, og hvor minst en av B eller B' er aromatisk;

hver Ra er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl,
 20 aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino, og dersom B eller B' ikke er aromatisk, kan den også være substituert med en eller flere okso;

hver r er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;

25





5 hvori:

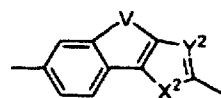
X' er CH₂, NH, O eller S,

Y₁, Y₂ and Z' er hver uavhengig CH eller N,

10

X₂ er NH, O eller S,

V er -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, -(CH₂)-, -N(RN)-(CH₂)₁-, eller -(CH₂)_a-
 0-(C₁₁₂)_b-, hvor a og b er uavhengig 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at a
 15 og b ikke begge er 0,



inneholder eventuelt 1 eller 2 nitrogenatomer som
 heteroatomer på fenylrestene,

20

W er eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen
 bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C₁ til C₁₂ alkyl, C₁ til C₁₂

heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl,

alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino,

5

W og ring B' kan være koblet enten via et karbon- eller et nitrogenatom i B', og

10

Cy er en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk 5 - til 12-leddet sykloalkyl-, heterosykel-, arylgruppe eller heteroarylgruppe, hvor opptil tre heteroatomer er uavhengig N, S eller O og som eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino;

15

hver Rc, Rd, Re og Rf er uavhengig valgt fra gruppen bestående av: hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, aralkyl og en 4- til 8-leddet ring som kan være sykloalkyl, heterosykel, heteroaryl eller aryl, hvor,

20

hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

25

hver av Re, Rd, Re og Rf kan eventuelt være substituert med C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, aralkyl-, eller en 4- til 8-leddet ring som kan være sykloalkyl, heterosykel, heteroaryl eller aryl, og hvor hvert heteroatom, hvis de finnes, er uavhengig N, O eller S,

30

Rc og Rd er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 5-leddet heterosyklisk gruppe eller heteroarylring, og

Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 5-leddet heterosyklisk gruppe eller heteroarylring;

Y og Y' er hver uavhengig karbon eller nitrogen, og

Z og Z' er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8-alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, 1-3 aminosyrer, $-\text{[U-(CR}_4\text{)}_t\text{-NR}_5\text{-C(R}_4\text{)}_t\text{b-U-(CR}_4\text{)}_t\text{-NR}_7\text{-(CR}_4\text{)}_t\text{-R}_8\text{, -U--(CR}_4\text{)}_t\text{-R}_8\text{, og -[U--(CR}_4\text{)}_t\text{-NR}_5\text{-(CR}_4\text{)}_t\text{b-U-(CR}_4\text{)}_t\text{-O-(CR}_4\text{)}_t\text{--R}_8\text{,}$ hvor,

U er valgt fra gruppen bestående av -C(0)-, -C(S)- og -S(0)2-,

hver R4, R5 og R7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

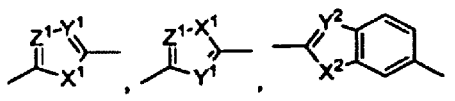
R8 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl; sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, -C(0)-R81, -C(S)-R81, -C(0)-O-R81, -C(0)-N-R812, -S(0)2-R81 og -S(0)2-N-R812, hvor hver R81 er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

eventuelt danner R7 og R8 sammen en 4-7 leddet ring,

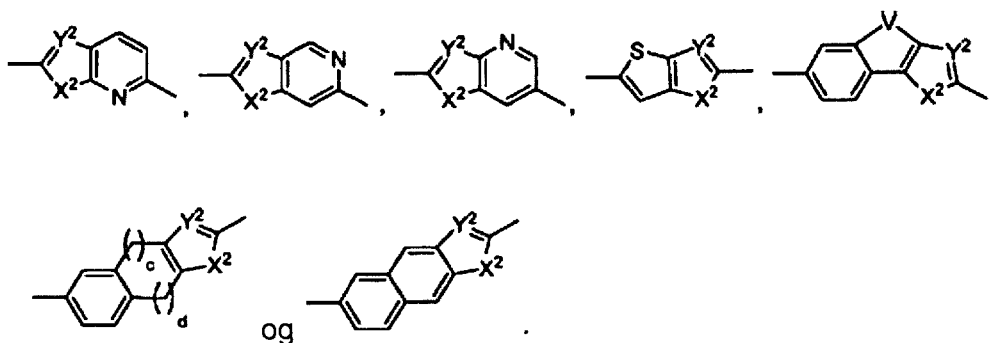
hver t er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4, og

u er 0, 1 eller 2.

[0008] A' er valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding, $-(\text{CR}_2)\text{.-O-(CR}_2\text{)}_1\text{, --(CR}_2\text{).-N(RN)-(CR}_2\text{)}_p\text{, .-(CR}_2\text{)}_n\text{-q0-N(RN)-(CR}_2\text{)}_p\text{, --(CR}_2\text{).-N(RN)-C(0)-N(RN)-(CR}_2\text{)}_p\text{ og --(CR}_2\text{)}_n\text{-N(RN)-C(0)-O-(CR}_2\text{)}_p\text{ og en heteroaryl}$

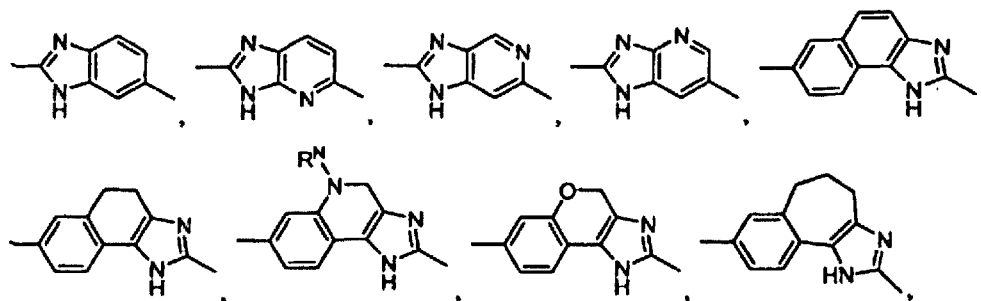
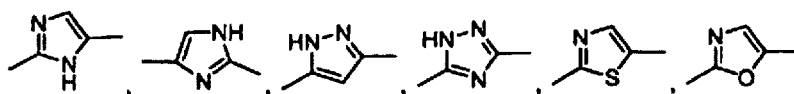
gruppe valgt fra gruppen bestående av 

10

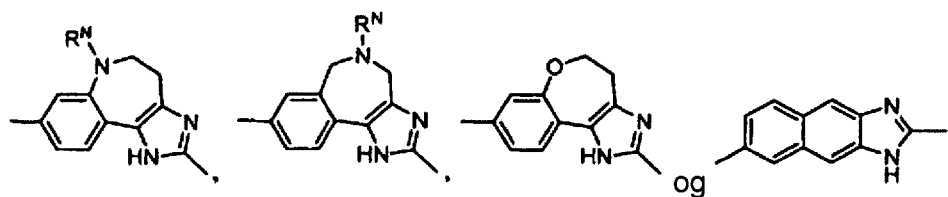


5

[0009] Alternativt er A' valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,



10



[0010] Re, Rd, Re og Rf er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av:
hydrogen, C1 til C8 alkyl og C1 til C5 heteroalkyl, hvor,

15

hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

Re og Rd er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet
heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet
heterosykel, og

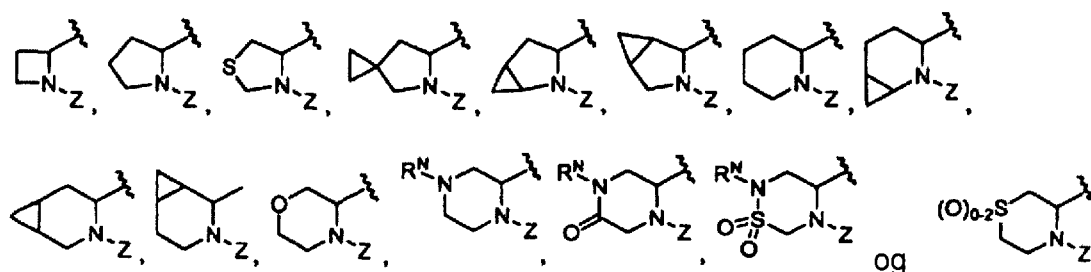
20

Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

5 **[0011]** Alternativt er Rc og Rd eller Re og Rf eventuelt koblet sammen til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

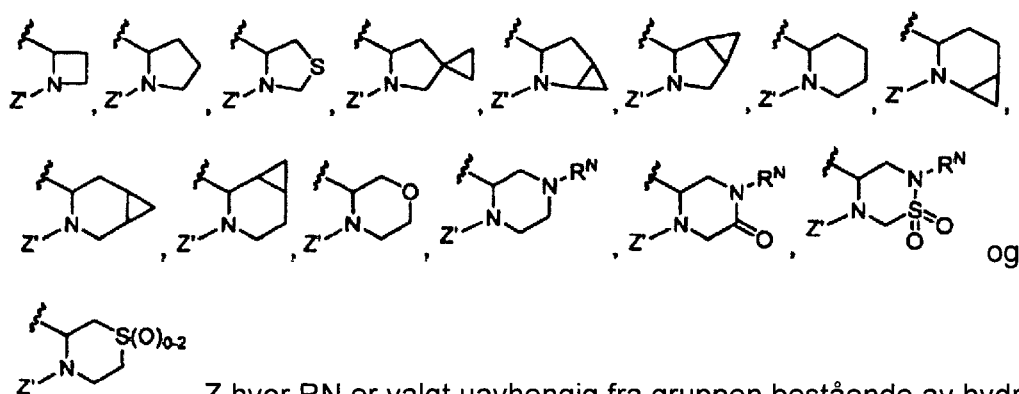
[0012] Alternativt er Rc og Rd koblet sammen og danner et heterosyklisk sammensatt ring-system valgt fra gruppen bestående av:

10



Z hvor RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl,
 15 alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

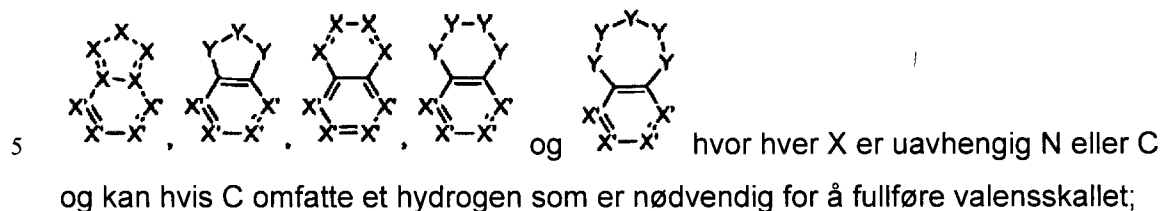
[0013] I en sjette utførelsesform av det første aspektet, er Re og Rf koblet sammen og danner et heterosyklisk sammensatt ringsystem valgt fra gruppen
 20 bestående av:



Z hvor RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen,
 25 -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl,

heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonfyl, sulfonat og sulfonamid.

[0014] B og B' er sammen valgt fra gruppen bestående av



hver X 'er uavhengig -N- eller -CH-, med det forbehold at ikke mer enn to X' er -N- ;

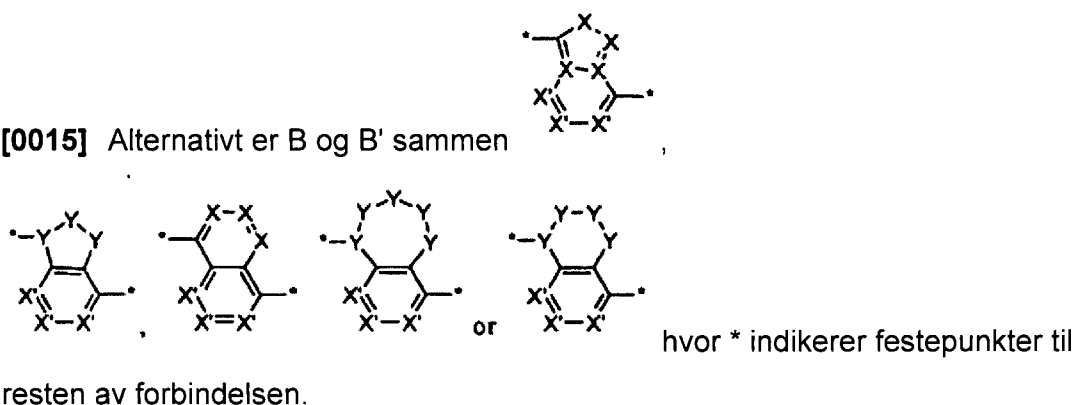
10

hver Y er uavhengig valgt fra -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- eller -S(=O)₂-, og

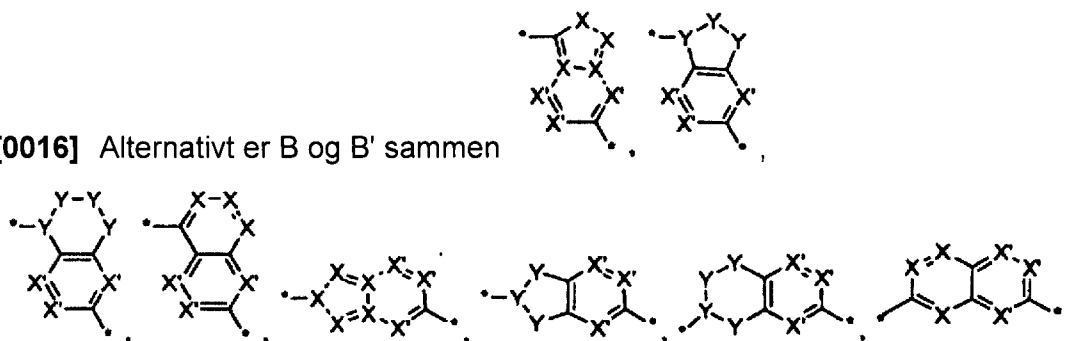
B og B' fester til resten av forbindelsen ved hvilket som helst tilgjengelig festepunkt på molekylet.

15

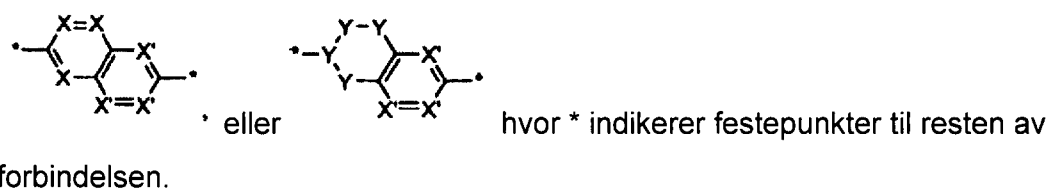
[0015] Alternativt er B og B' sammen



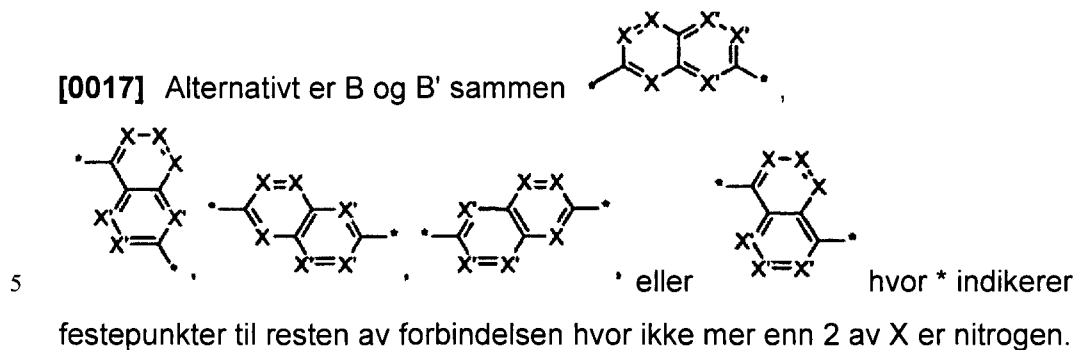
20 **[0016]** Alternativt er B og B' sammen



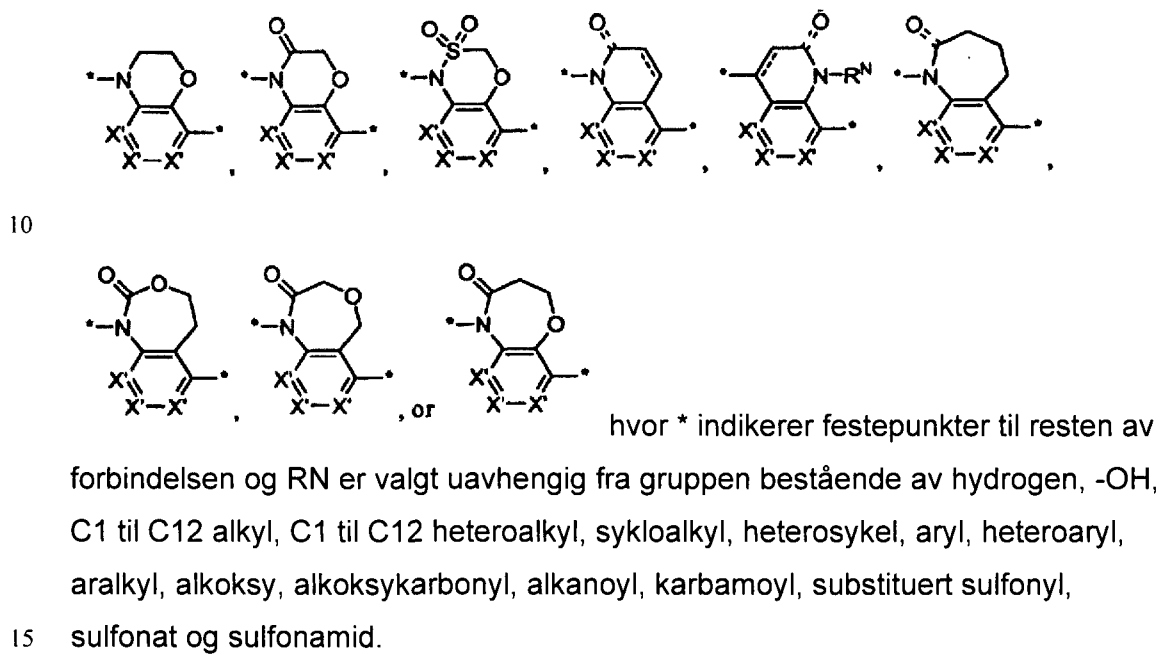
13

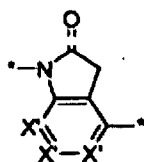


[0017] Alternativt er B og B' sammen

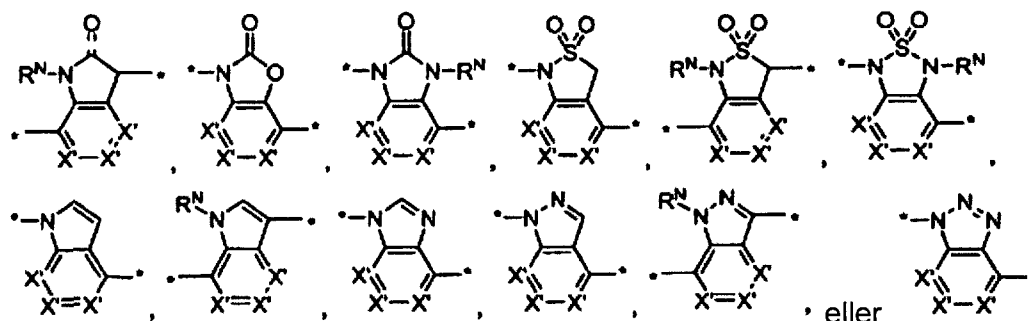


[0018] Alternativt er B og B' sammen

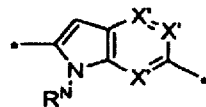




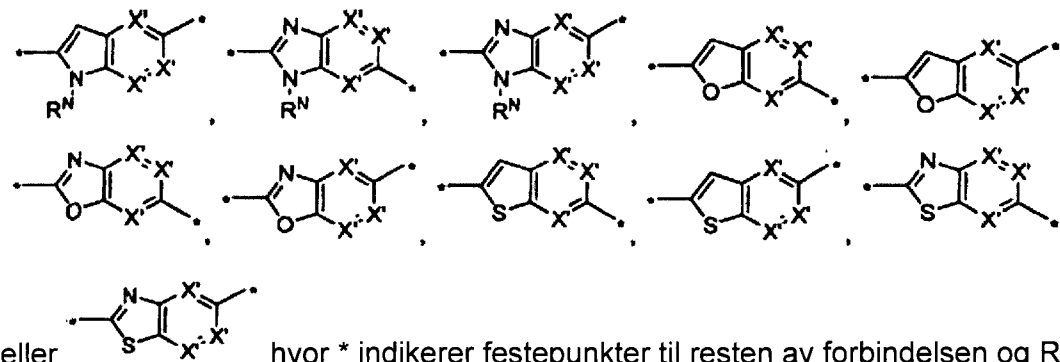
[0019] Alternativt er B og B' sammen



- 5 hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen og RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.



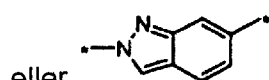
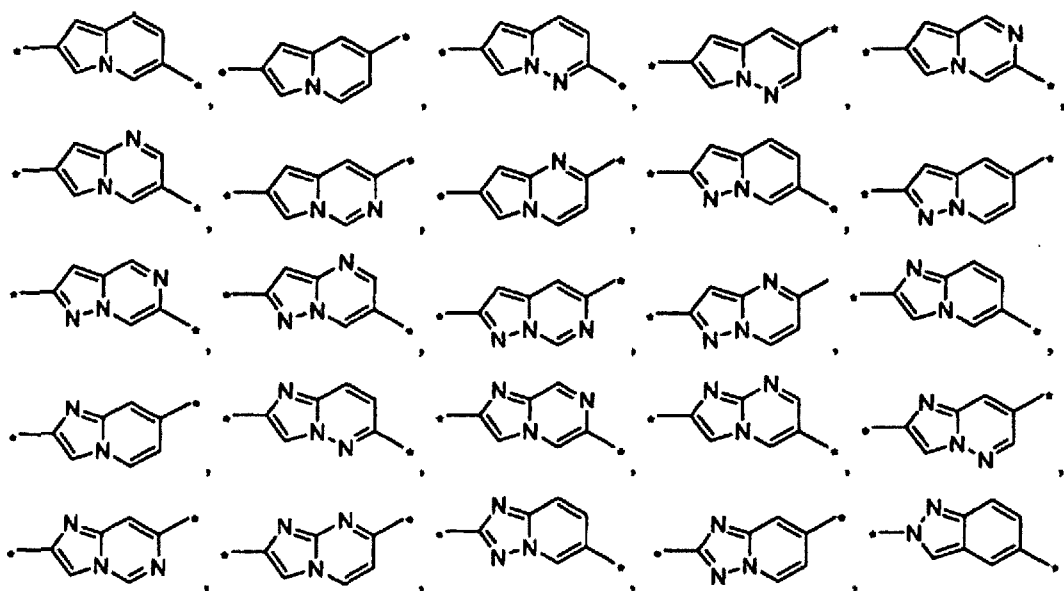
10 [0020] Alternativt er B og B' sammen



hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen og RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy,

- 15 alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

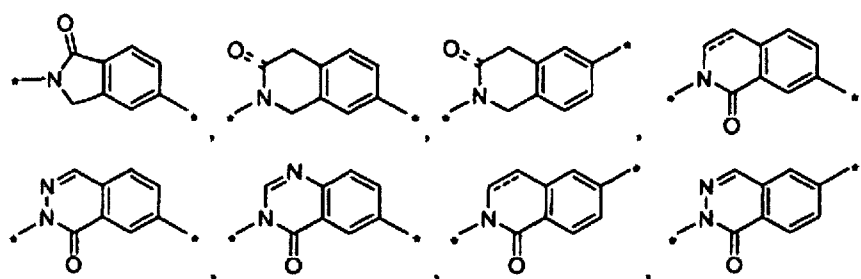
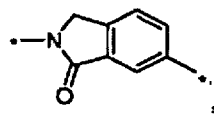
[0021] Alternativt er B og B' sammen



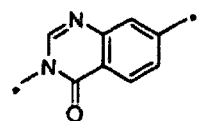
hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen, og den seks-leddede ringen som eventuelt inneholder ett eller to ytterligere

- 5 nitrogenatomer som heteroatomer med det forbehold at det totale antall nitrogener i den seks-leddede ringen ikke overstiger to.

[0022] Alternativt er B og B' sammen

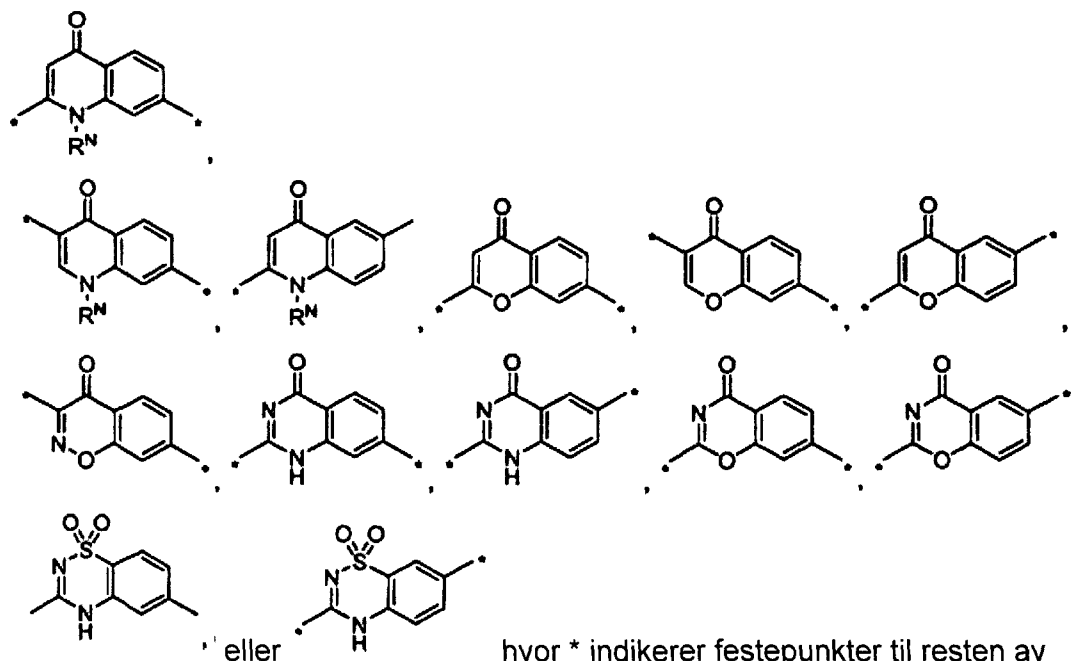


eller



hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen eller en fenylmoitet som eventuelt inneholder en eller to nitrogener som heteroatomer.

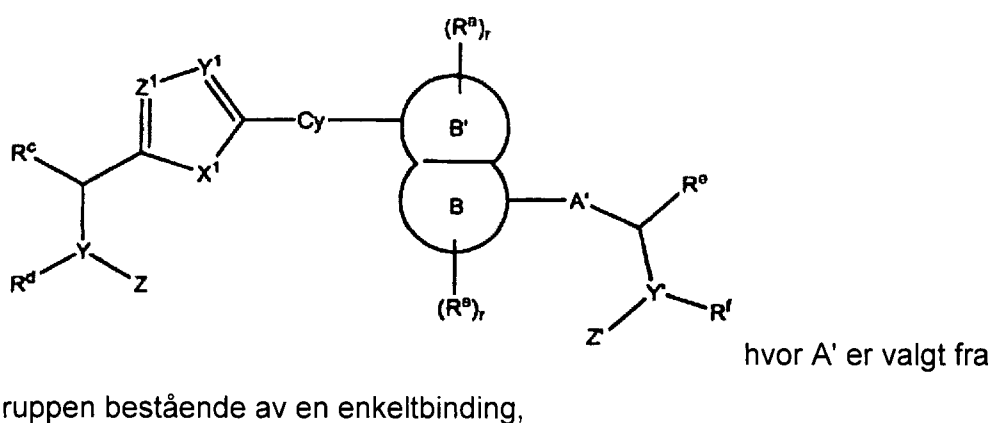
[0023] Alternativt er B og B' sammen



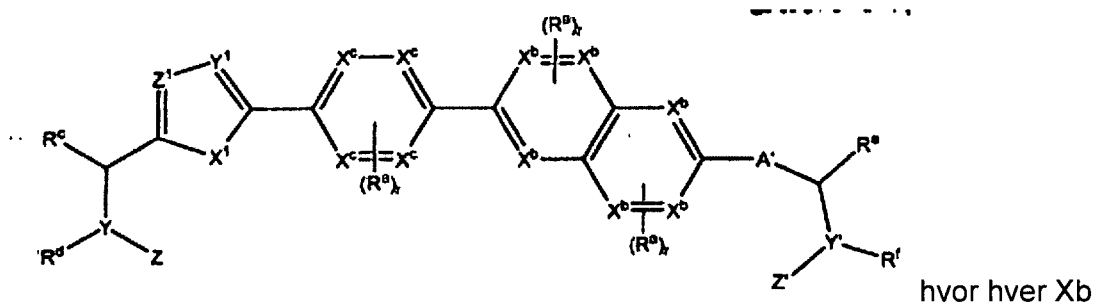
- 5 forbindelsen, fenylmoiteten inneholder eventuelt en eller to nitrogener som heteroatomer, og RN er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, substituert C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

10

[0024] Forbindelser med formel II beskrives også:

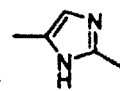


[0028] Forbindelser beskrevet av formel II b er

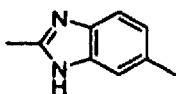


og X_c er uavhengig C eller N.

5 [0029] Forbindelser beskrevet av formel II a hvor A' er

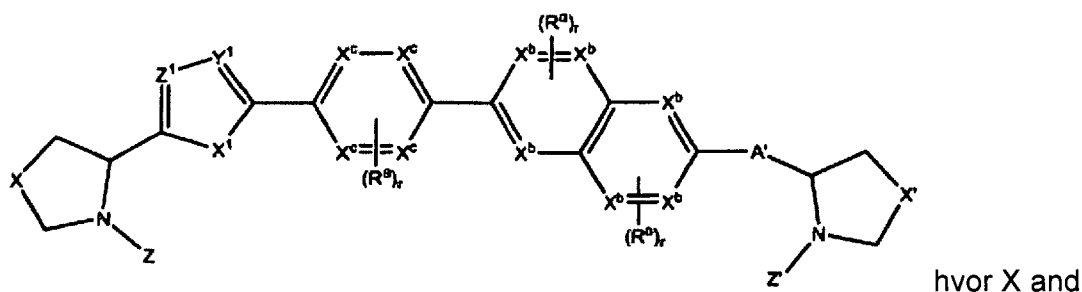


eller



„ er også beskrevet.

[0030] Forbindelser beskrevet av formel II c er beskrevet:



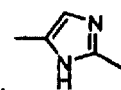
10 X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,

-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(=O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(=O)₁₋₂- og

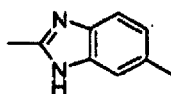
-CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, Cl til C₈ alkyl, Cl

15 til C₈ heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

[0031] Forbindelser beskrevet av formel II c hvor A' er

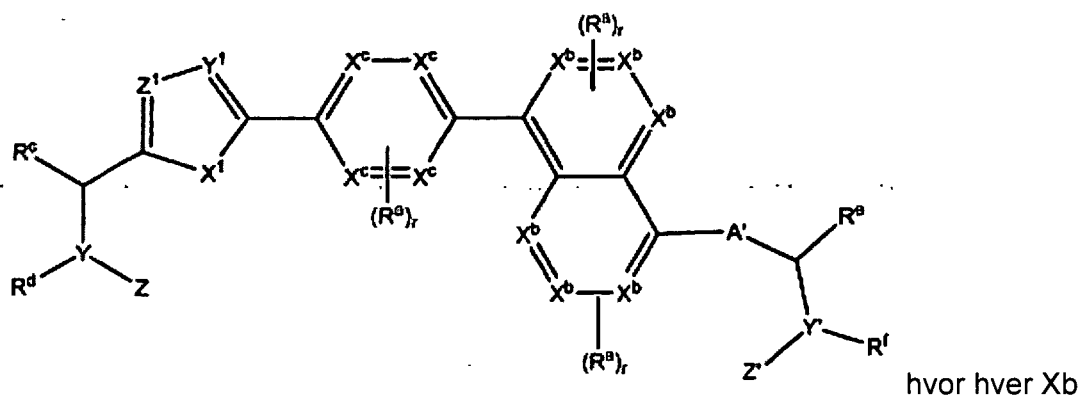


eller



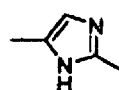
er beskrevet:

[0032] Forbindelser av formel II d er også beskrevet:

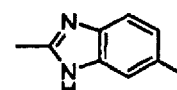


og r er uavhengig C eller N.

[0033] Forbindelser av formel II d hvor A' er



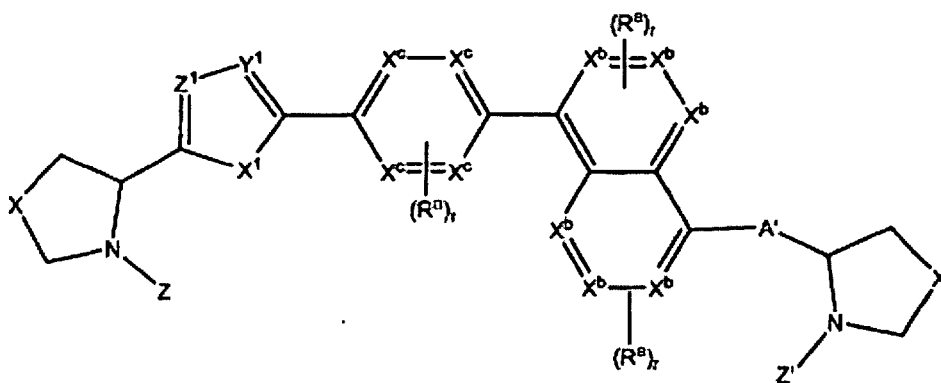
eller



, er også

beskrevet.

[0034] Forbindelser av formel II e er beskrevet:



hvor X

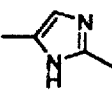
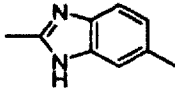
and X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding,

-CHr-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2-

og

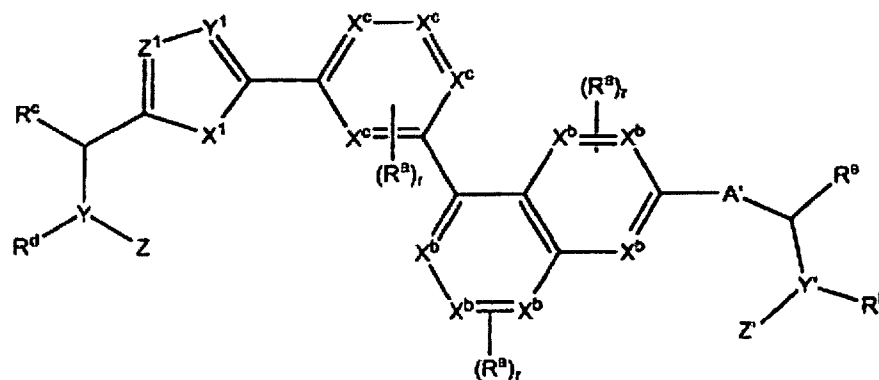
-CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl,

5 C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

[0035] Forbindelser av formel II e hvor A' er  eller , er også beskrevet.

10

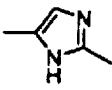
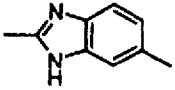
[0036] Forbindelser av formel II f er beskrevet:



hvor hver X_b

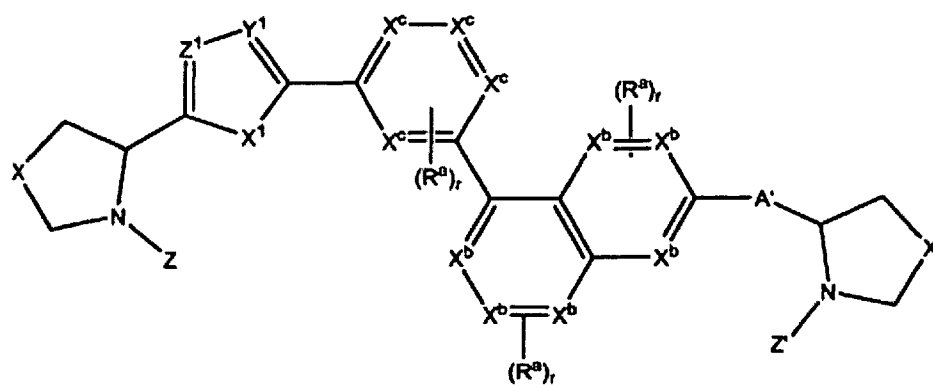
og X_c er uavhengig C eller N.

15

[0037] Forbindelser av formel II f hvor A' er  eller  er beskrevet:

[0038] Forbindelser av formel II g er beskrevet:

20



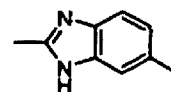
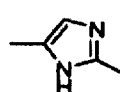
hvor X

and X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding,

-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -S-, -S(0)_{1.2}-, -C₁₁₂₀-, -CH₂S-, -CH₂S(0)_{1..2}- og

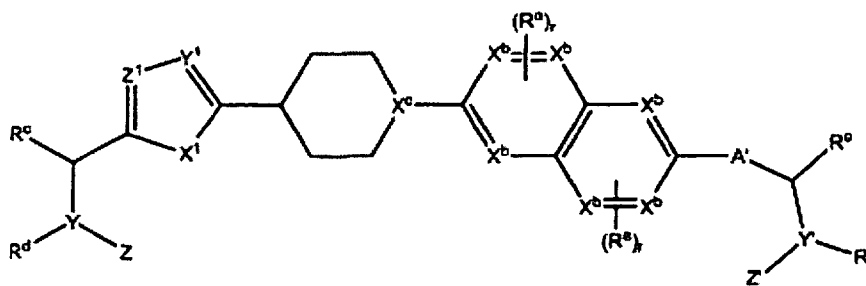
5

-CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, Cl til C8 alkyl, Cl til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.



10 **[0039]** Forbindelser av formel II g hvor A' er H eller H, er beskrevet.

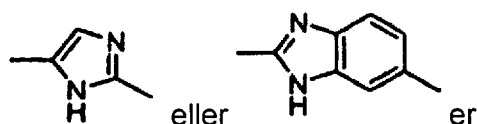
[0040] Forbindelser av formel II h er beskrevet



hvor X_c og hver

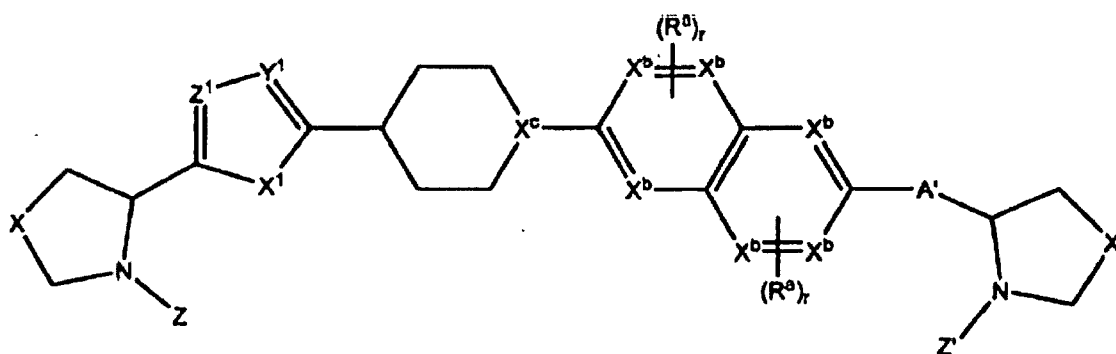
X' er uafhængig C eller N.

[0041] Forbindelser av formel II h hvor A' er beskrevet



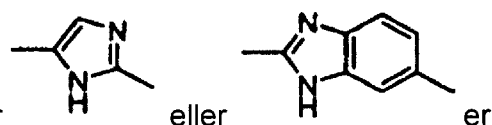
[0042] Forbindelser av formel II i er beskrevet:

5



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og -
 10 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

[0043] Forbindelser av formel II i hvor A' er



15 beskrevet:

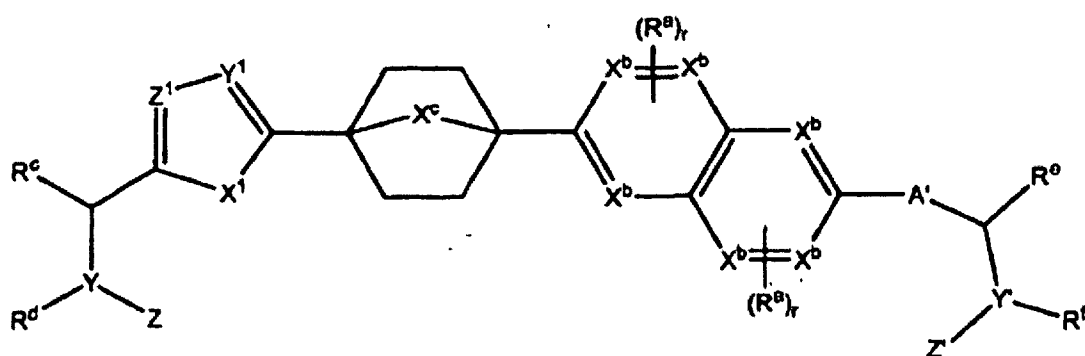
[0044] Forbindelser av formel h eller II i hvor X^c er C, er beskrevet:

[0045] Forbindelser av formel h eller II i hvor X^c er N, er beskrevet:

20

[0046] Forbindelser av formel II j:

23

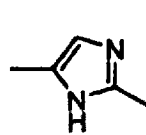


hvor X_c er $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og

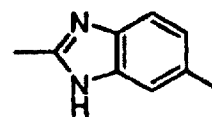
hver X' er uavhengig C eller N, er beskrevet:

5

[0047] Forbindelser av formel II j hvor A' er beskrevet.



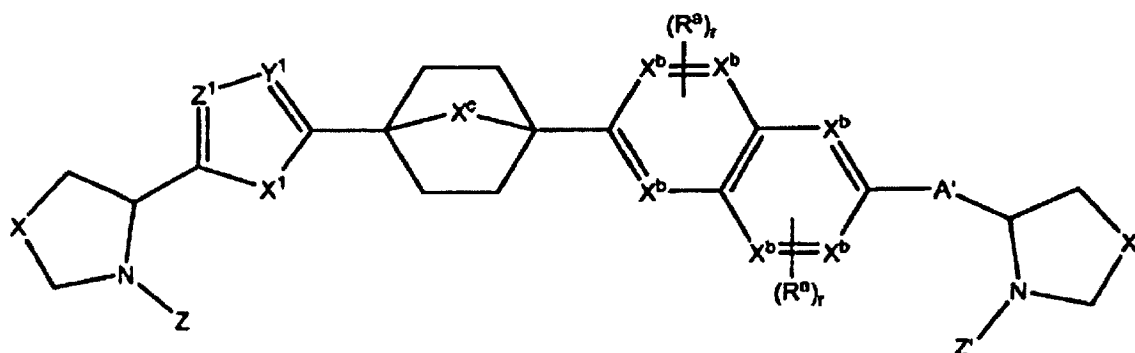
eller



, er

[0048] Forbindelser har formel IIIk:

10



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding,

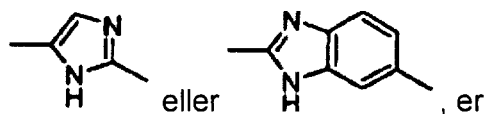
$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(0)}_1\text{2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S(0)}_1\text{2}-$ og

15

$-\text{CH}_2\text{N(R}^1)-$, hvor R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

24

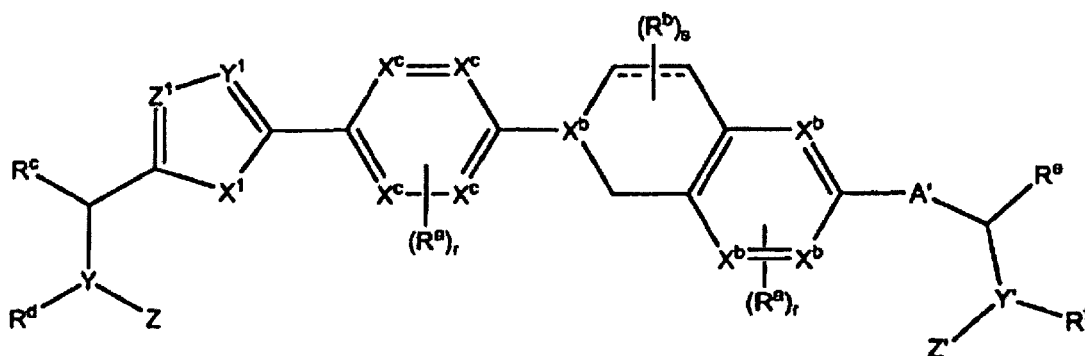
[0049] Forbindelser av formel II k hvor A' er



beskrevet.

[0050] Forbindelser av formel III:

5



Hvor:

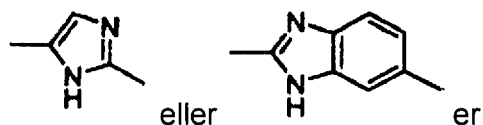
10 hvor hver Xb og X' er uavhengig C eller N;

hver Rb er valgt fra gruppen bestående av oxo, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino; og

15

s er 0, 1, 2 eller 3 er beskrevet.

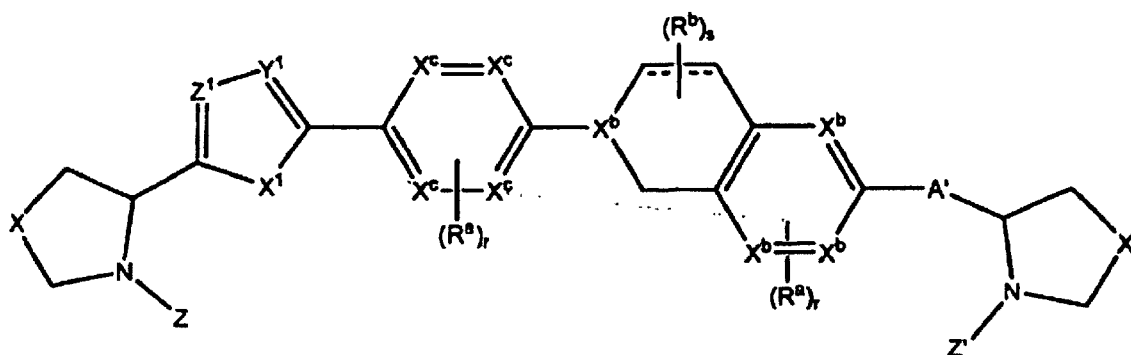
[0051] Forbindelser av formel II l hvor A' er



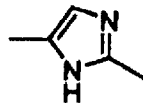
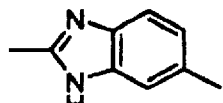
20 beskrevet.

[0052] Forbindelser av formel II m:

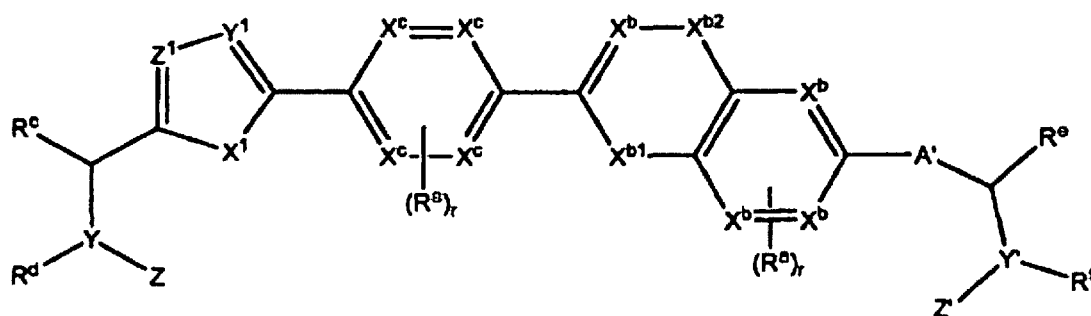
25



hvor X og X' hver er uafhængig valgt fra gruppen som består af en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1-4}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substitueret sulfonyl er beskrevet.

[0053] Forbindelser af formel II m hvor A' er  eller  er beskrevet.

[0054] Forbindelser af formel II n:



15 hvor:

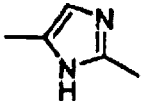
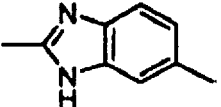
hver X_b og r er uafhængig C eller N;

X_b' er N eller O, og

20

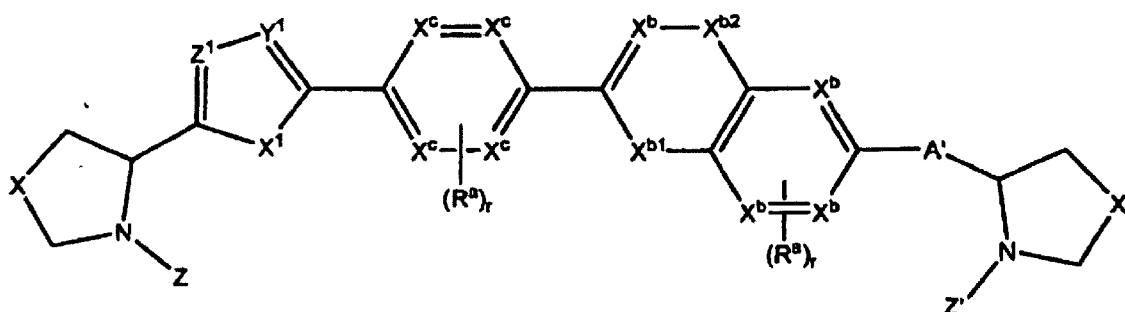
26

Xb2 er S(O)2 eller C(O) er beskrevet.

[0055] Forbindelser av formel II n hvor A' er  eller  er beskrevet.

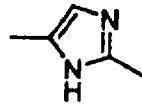
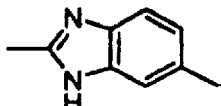
5

[0056] Forbindelser av formel II o:



10 hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_1\text{2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_1\text{2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{RI})-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

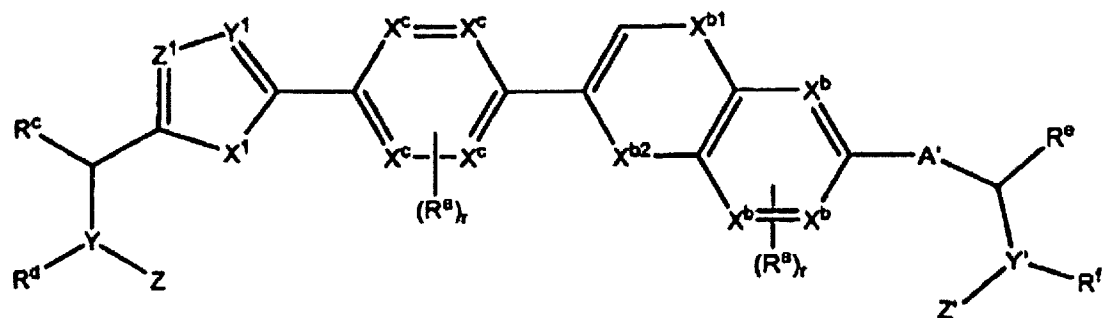
15

[0057] Forbindelser av formel II o hvor A' er  eller  er beskrevet.

[0058] Forbindelser av formel II p:

20

27



hvor:

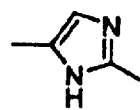
hver Xb og Xc er uafhængig C eller N;

5

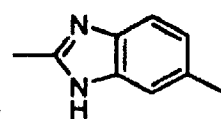
Xb' er N eller O, og

Xb2 er S(O)₂ eller C(O) er beskrevet.

10 **[0059]** Forbindelser af formel II p hvor A' er



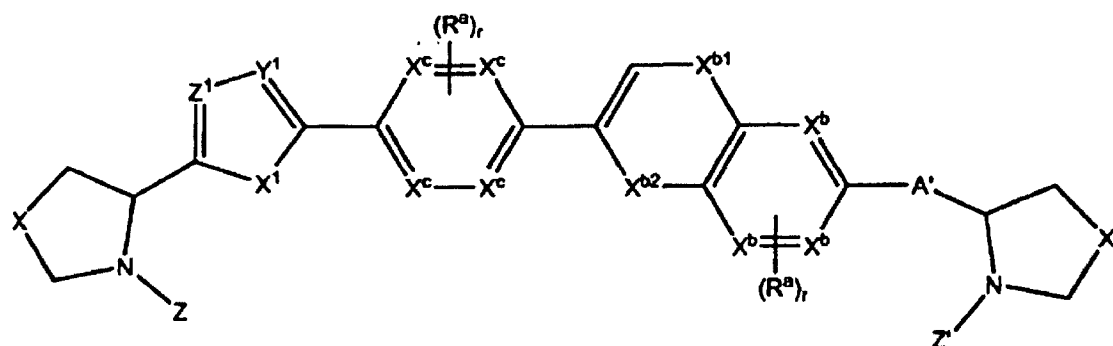
eller



er

beskrevet.

[0060] Forbindelser af formel II q:

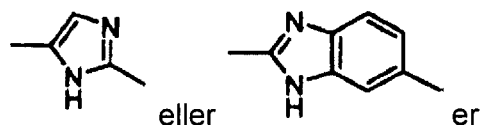


15

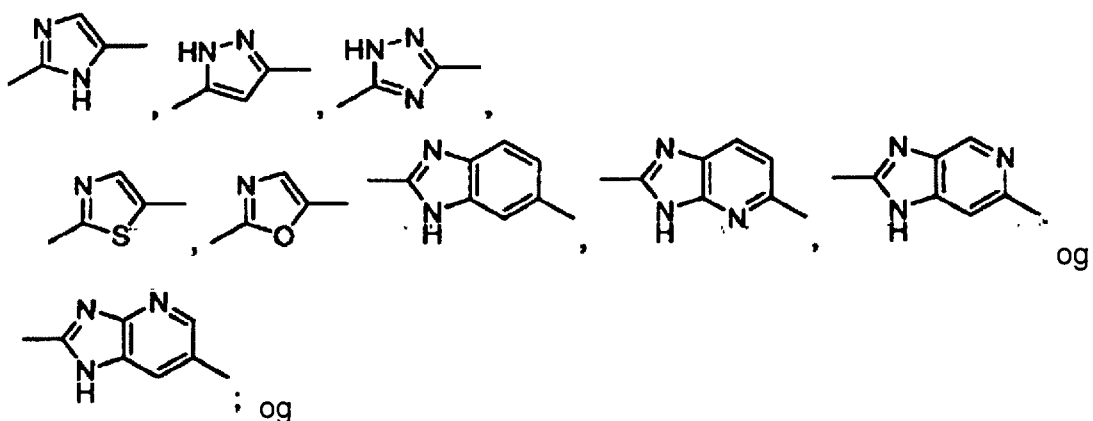
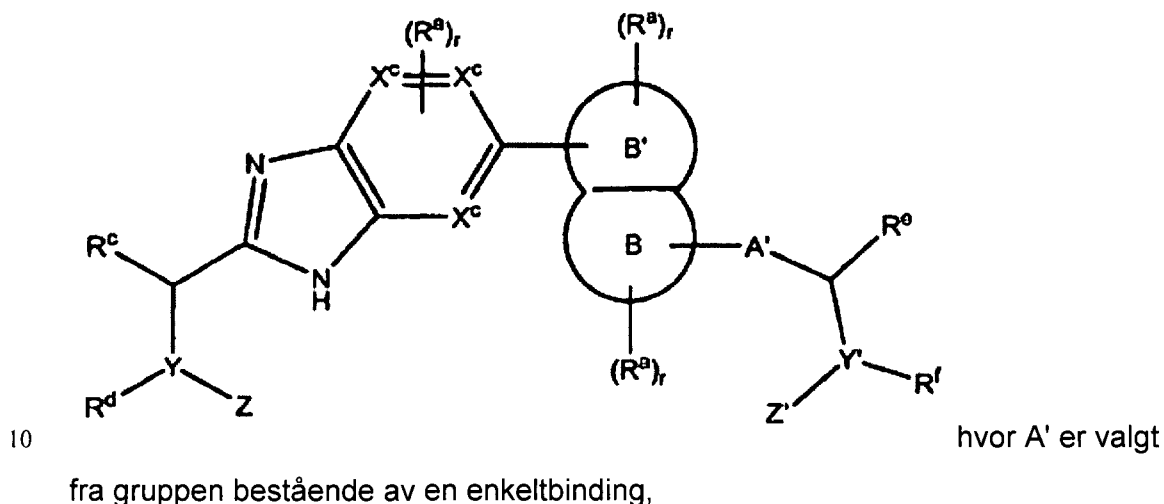
hvor X og X' hver er uafhængig valgt fra gruppen som består af en binding,
 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1_2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -
 CH₂S(O)_{1.2}- og

–CH₂N(R₁)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

5 **[0061]** Forbindelser av formel II q hvor A' er beskrevet.



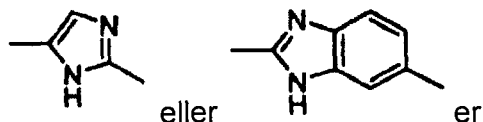
[0060] Forbindelser av formel III:



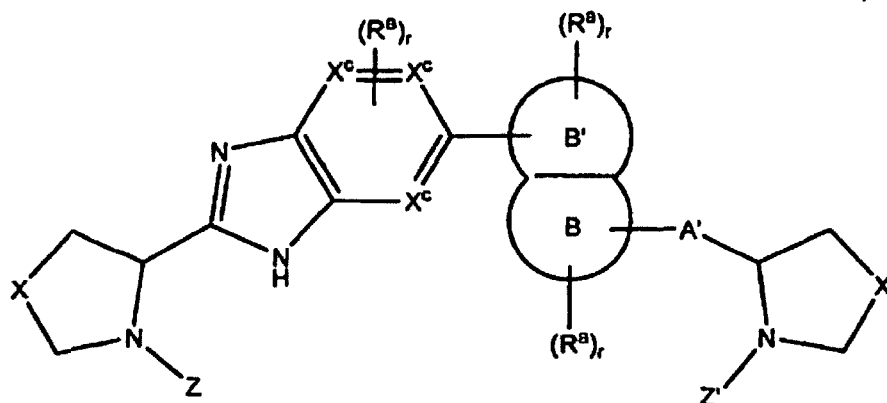
15

hver X_c er uavhengig C eller N, er beskrevet. Forbindelser av formel IIIe til oppfinnelsen er inkorporert i generisk formel III.

[0063] Forbindelser med formel IIIe hvor A' er beskrevet.



[0064] Forbindelser av formel IIIa:



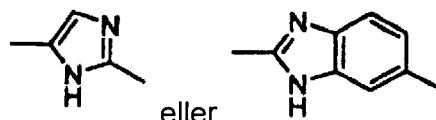
5

hvor X og X'

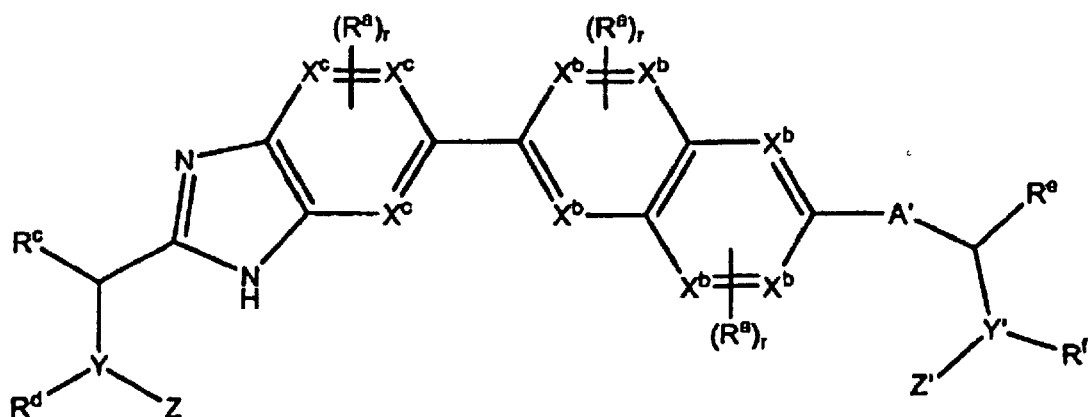
hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(0)_{1.2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(0)_{1.2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevne forbindelser til formel IIIe av forbindelsen i formel IIIa.

10

[0065] Forbindelser av formel IIIa hvor A' er

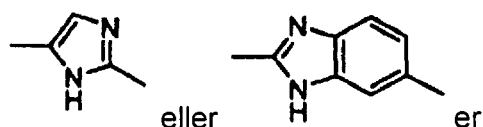


15 **[0066]** Forbindelser av formel IIIb:

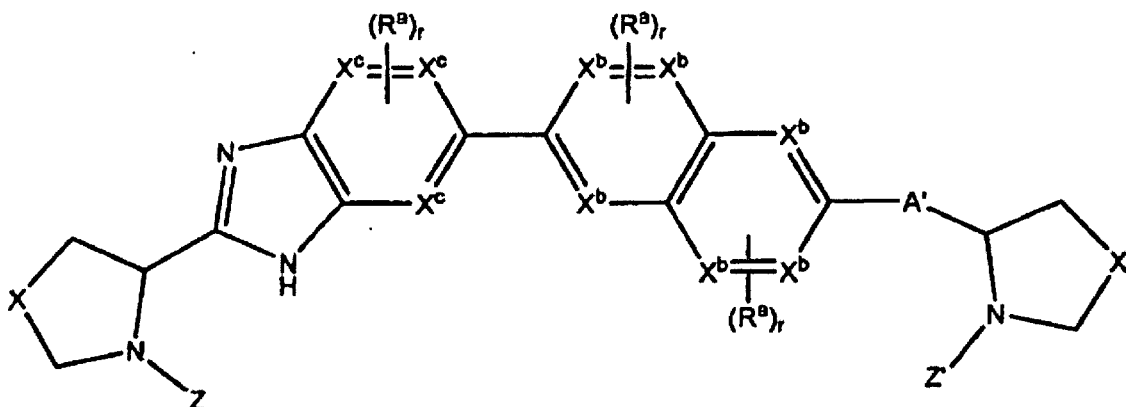


hvor hver X^b er uavhengig C eller N, er beskrevet, som omfatter forbindelser med formel IIIe ifølge oppfinnelsen.

- 5 **[0067]** Forbindelser av formel IIIb hvor A' er beskrevet.

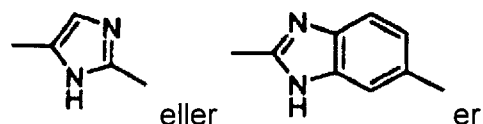


[0068] Forbindelser av formel IIIc:



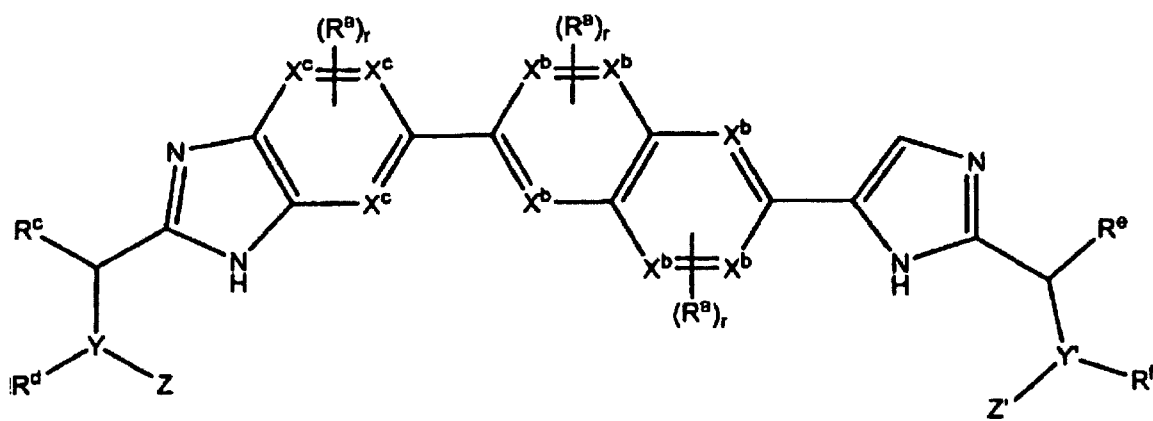
- 10 hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S(O)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1.2}- og -CH₂N(R)-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet som omfatter
- 15 forbindelser med formel IIIe til oppfinnelsen.

[0069] Forbindelser av formel IIIc hvor A' er beskrevet.



[0070] Forbindelser av formel IIId:

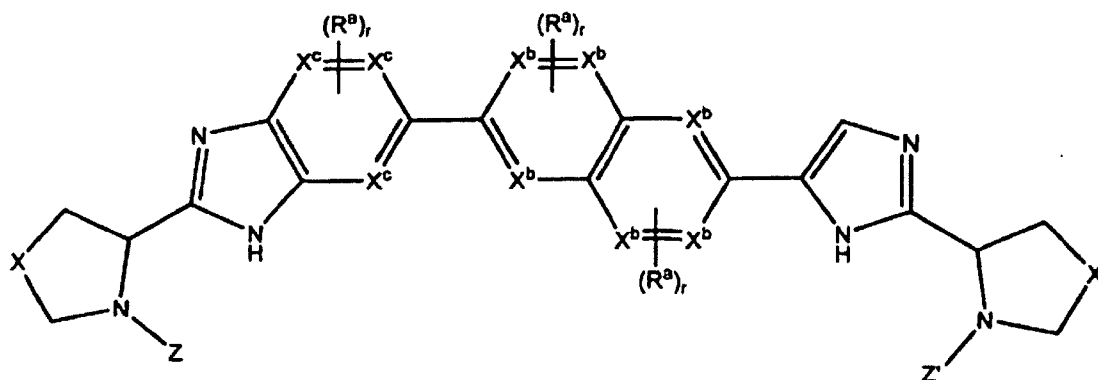
5



er beskrevet. Forbindelser av formel IIIe av oppfinnelsen er omfattet i formel IIId.

[0071] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel IIIe:

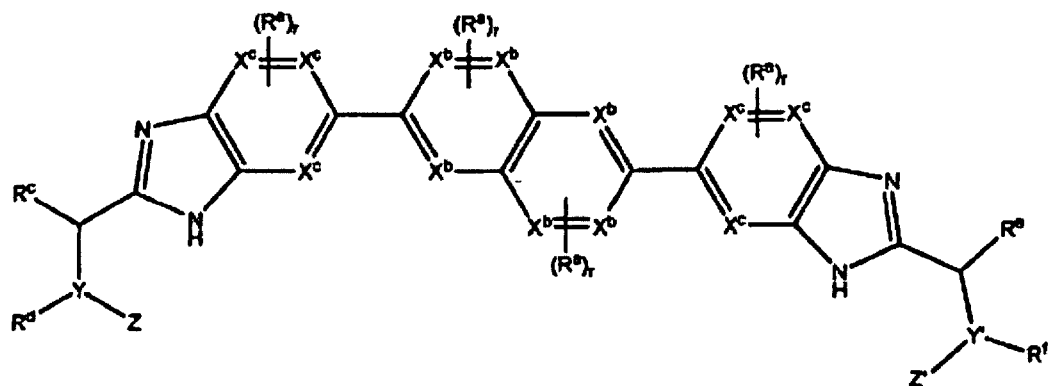
10



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1.2}- og -

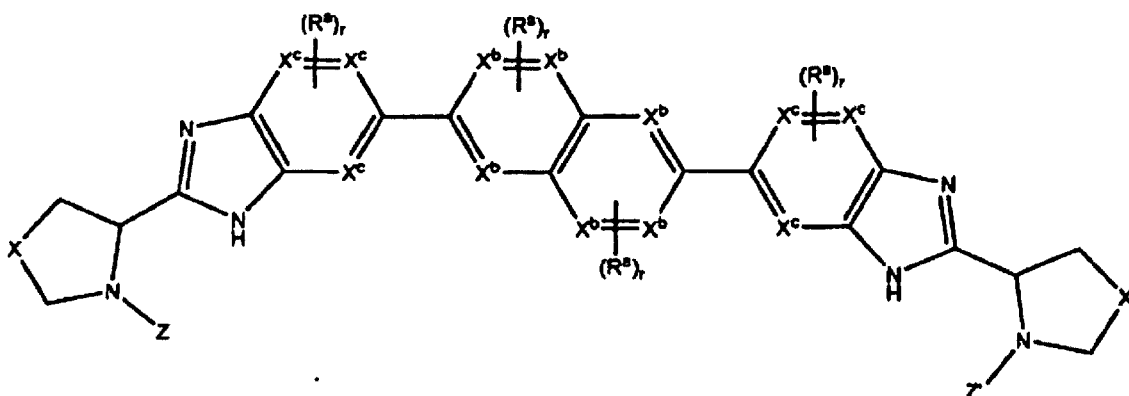
15 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

[0072] Forbindelsene med formel III f:



er beskrevet.

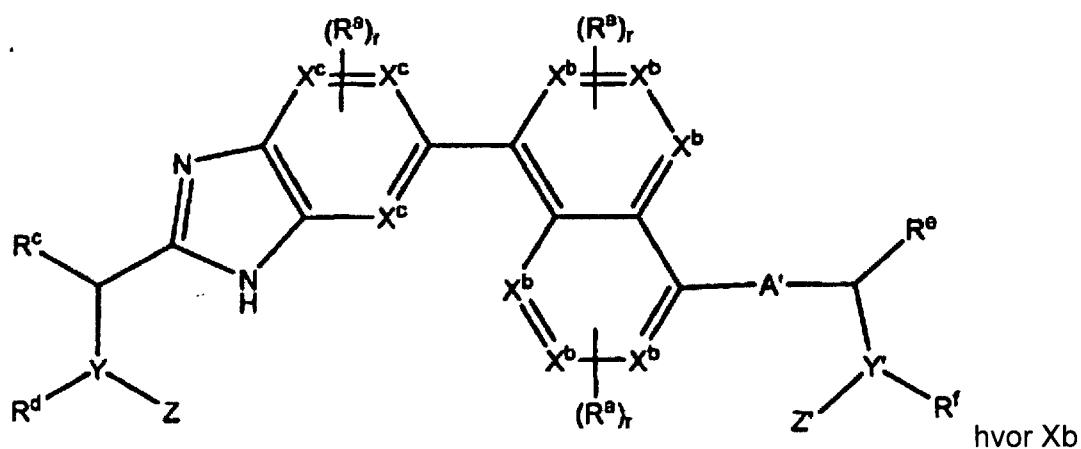
5 [0073] Forbindelsene med formel III g:



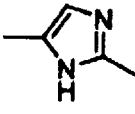
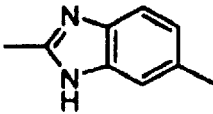
hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 10 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og -
 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

15 [0074] Forbindelser med formel III h:

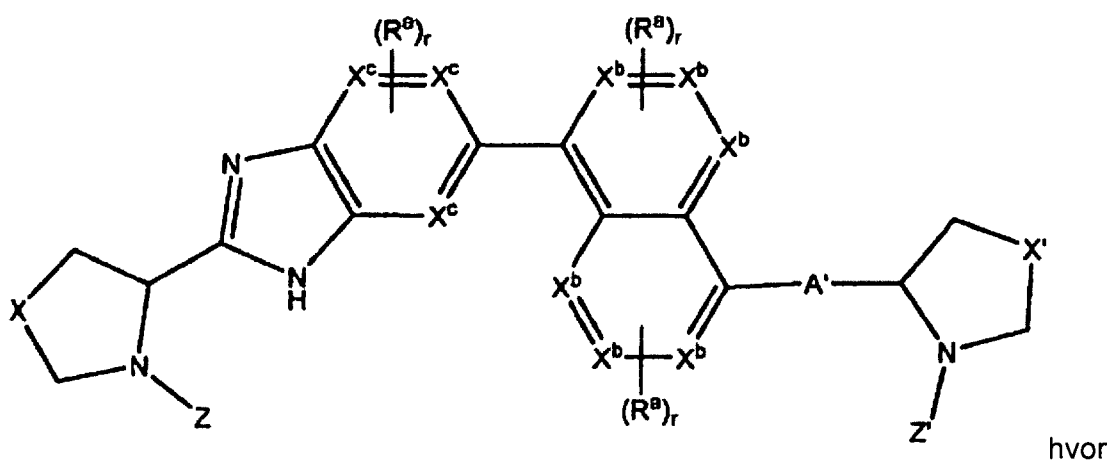
33



er uafhængig C eller N, er beskrevet.

[0075] Forbindelser af formel IIIh hvor A' er  eller  er beskrevet.

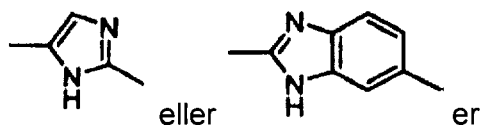
[0076] Forbindelser med formel IIIi:



- 10 X og X' hver er uafhængig valgt fra gruppen som består af en binding, CH₂-, -CH₂--C(=O)-, -CH=CH-, -O-, -S-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1.2}- og -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksycarbonyl, karbamoyl og substitueret sulfonyl, er beskrevet.

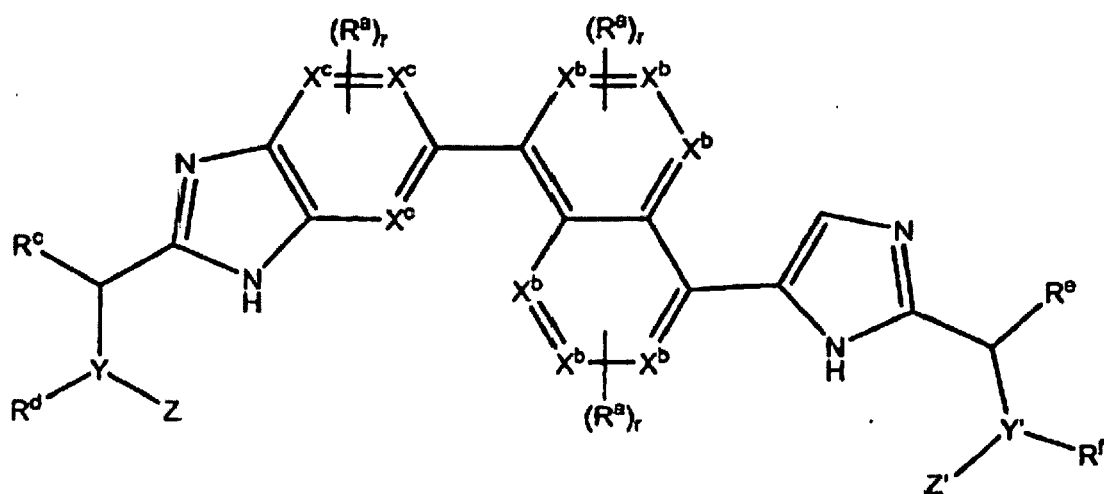
34

[0077] Forbindelser av formel IIIi hvor A' er beskrevet.



[0078] Forbindelser av formel IIIj:

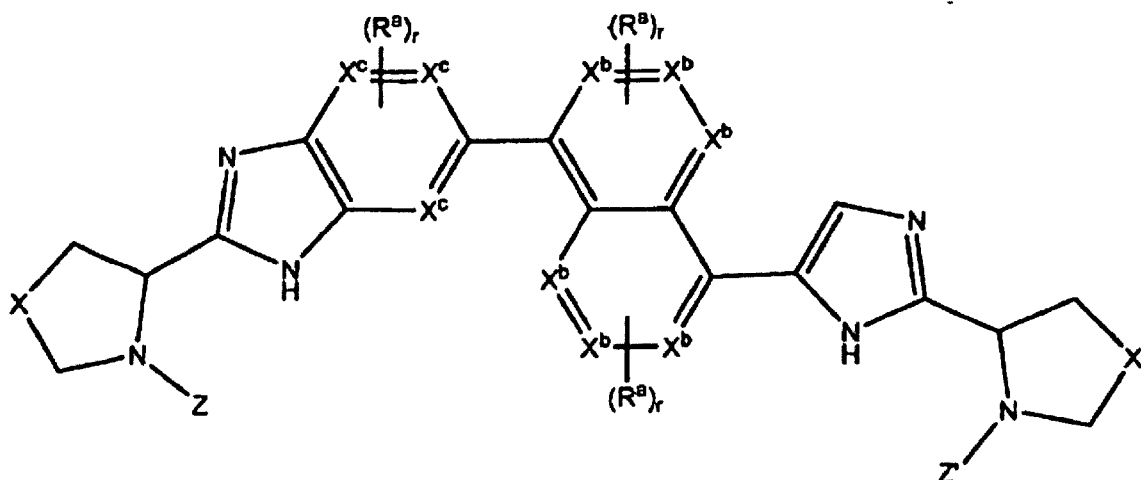
5



er beskrevet.

[0079] Forbindelser av formel IIIk:

10

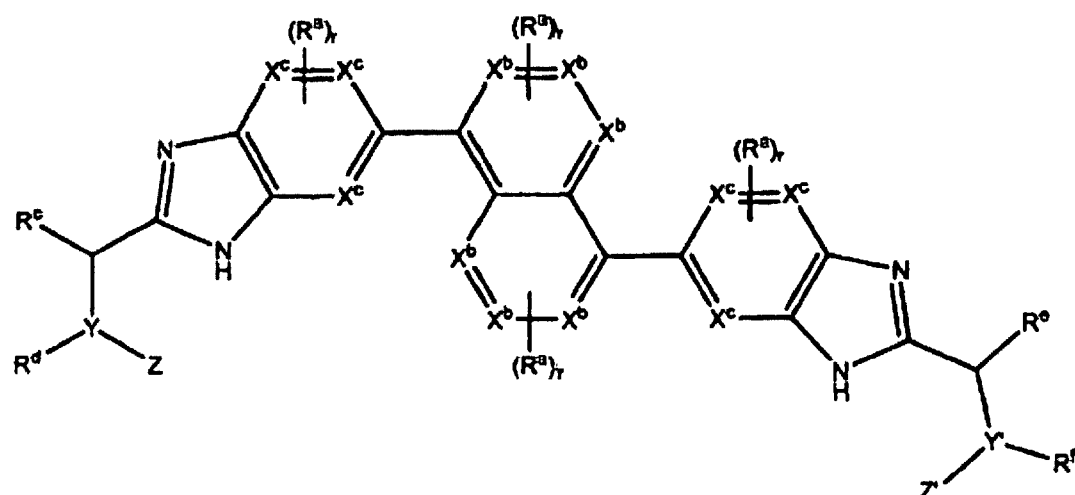


hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(0)_{1.2}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(0)_{1.2}-$ og $CH_2N(R')$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1

til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

[0080] Forbindelser av formel IIII:

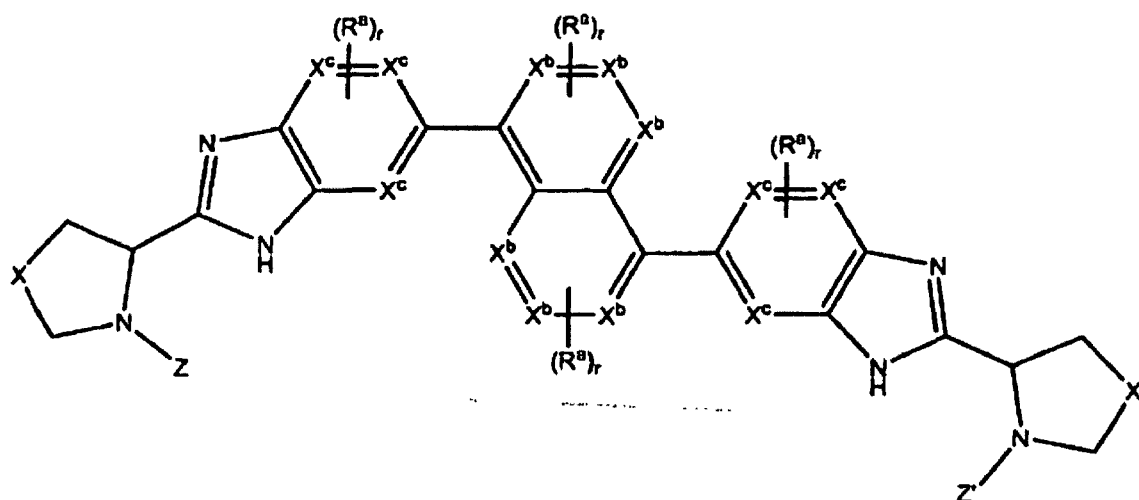
5



er beskrevet.

[0081] Forbindelser av formel IIIm:

10



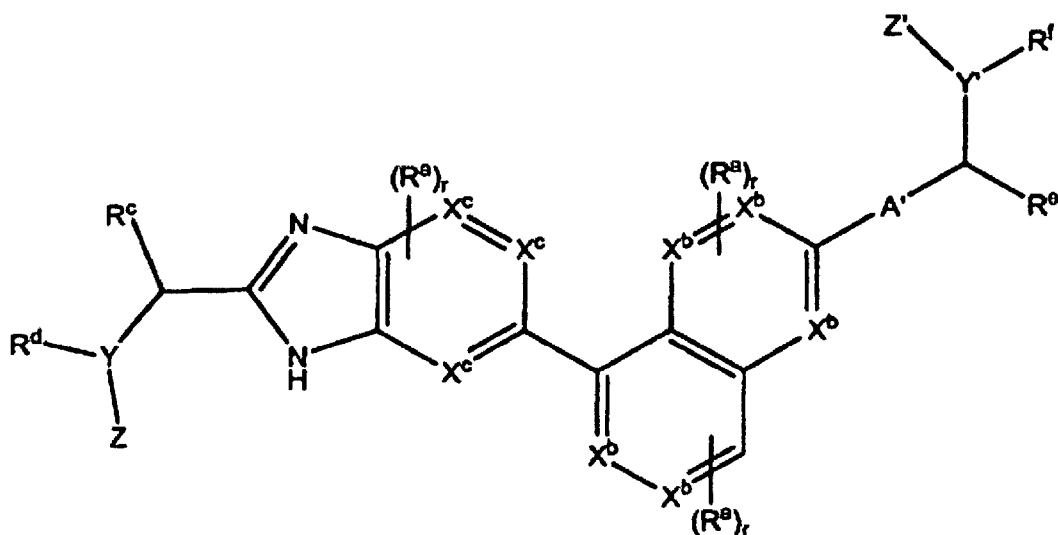
hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1.2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1.2}-$ og $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen,

15

C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonfyl er beskrevet.

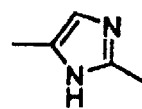
[0082] Forbindelser av formel IIIIn:

5

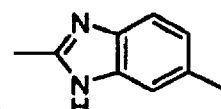


hvor X_b er uavhengig C eller N, er beskrevet.

[0083] Forbindelser av formel IIIIn hvor A' er



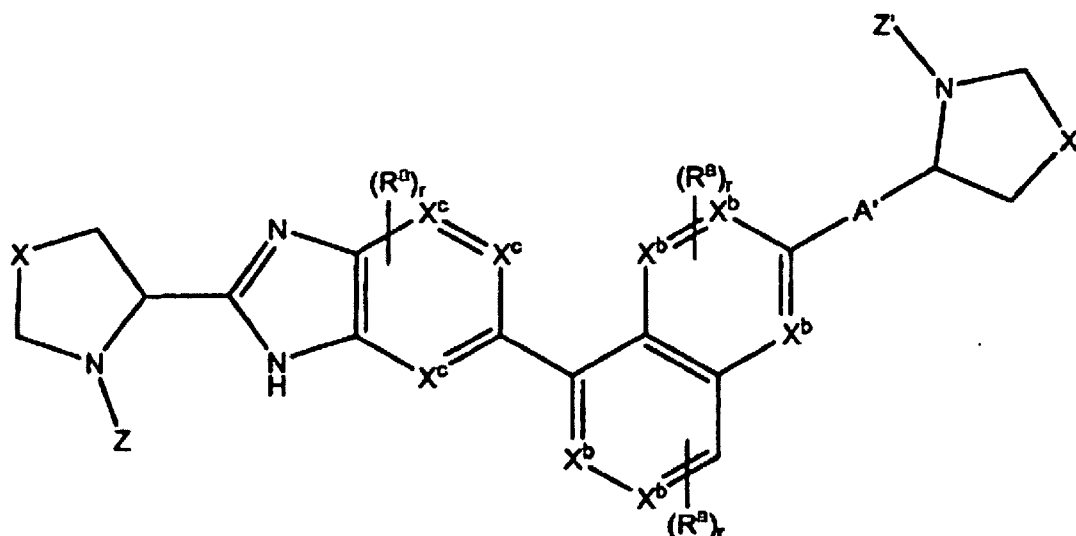
eller



er

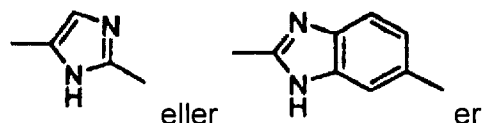
10 beskrevet.

[0084] Forbindelser av formel IIIIo:



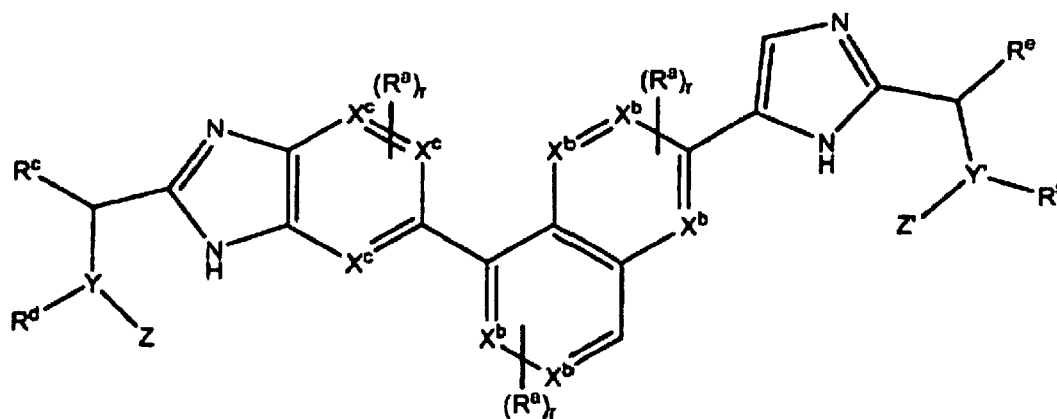
- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(0)1.2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S(0)1.2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N(R')}-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, 5 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

[0085] Forbindelser av formel IIIo hvor A' er beskrevet.



10

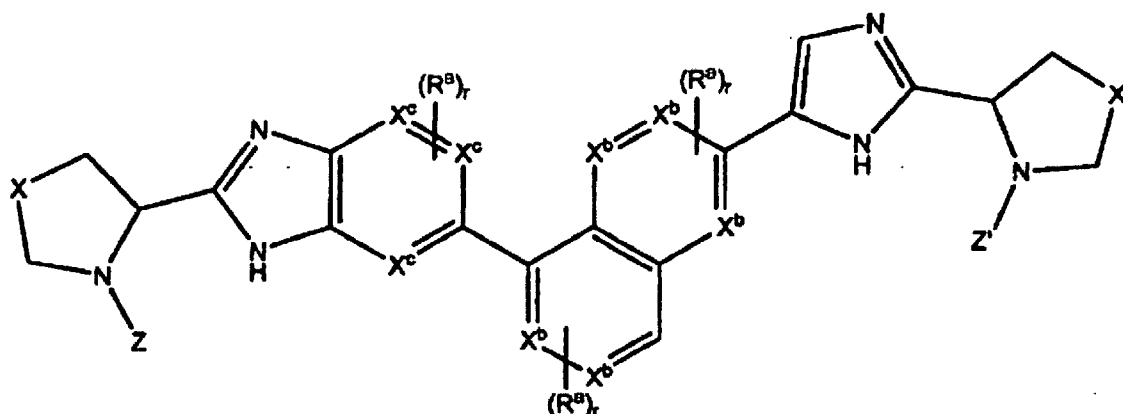
[0086] Forbindelser av formel IIIp:



er beskrevet.

15

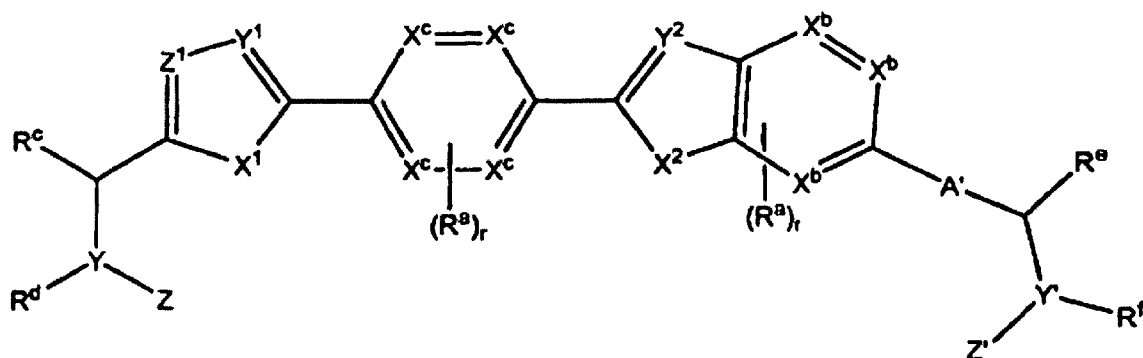
[0087] Forbindelser av formel IIIq:



- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, –
 5 CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH=CH–, –O–, –S–, –S(O)₁₋₃–, –CH₂O–, –CH₂S–, –
 CH₂S(O)_{1.2}– og CH₂N(R₁₁)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av
 hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl,
 heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er
 beskrevet.

10

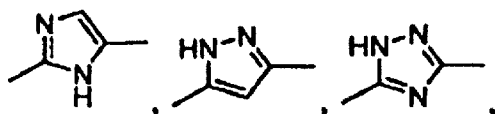
[0088] Forbindelser av formel IV:



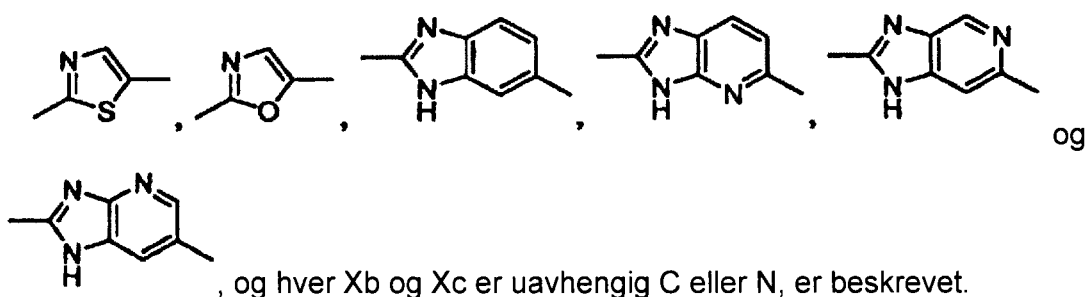
hvor:

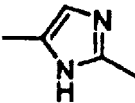
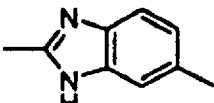
15

A' er valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,

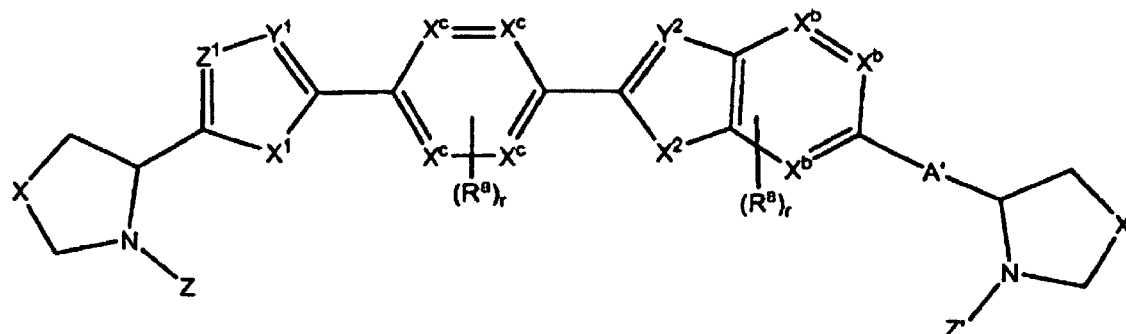


39



[0089] Forbindelser av formel IV hvor A' er  eller  er beskrevet.

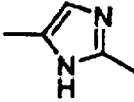
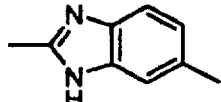
[0090] Forbindelser av formel IVa:



10

hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1-7-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2-- and -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

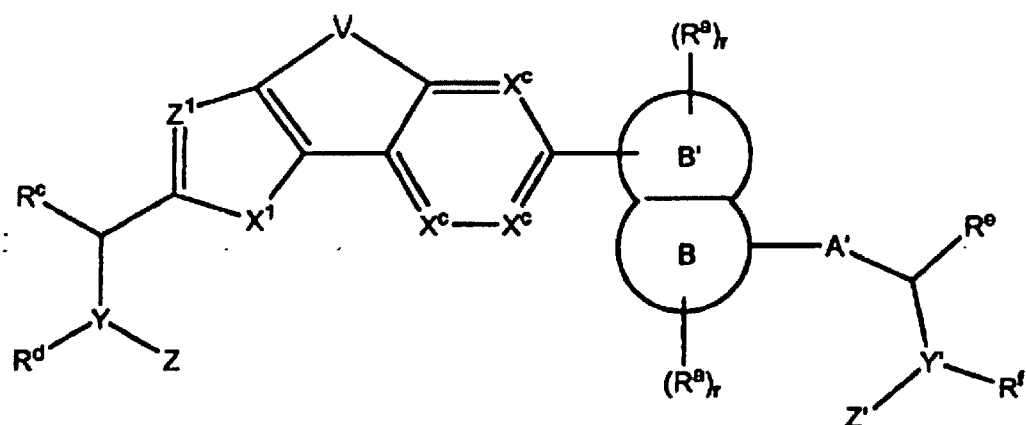
15

[0091] Forbindelser av formel IVa hvor A' er  eller  er beskrevet.

[0092] Forbindelser av formel V:

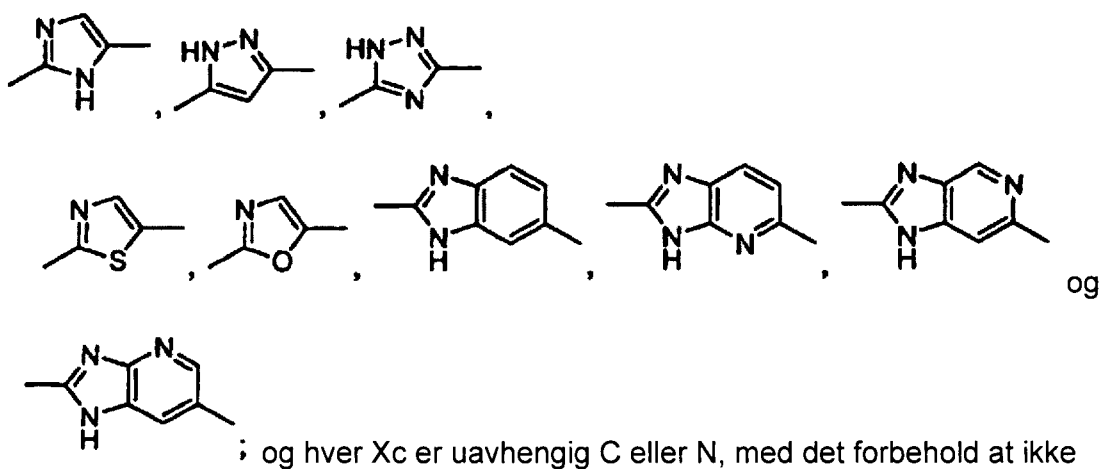
20

40



hvor:

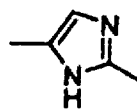
- 5 A' er valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,



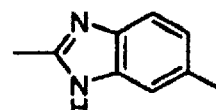
; og hver X^c er uavhengig C eller N, med det forbehold at ikke mer enn to X^c er N, er beskrevet.

10

[0093] Forbindelser av formel V hvor A' er



eller

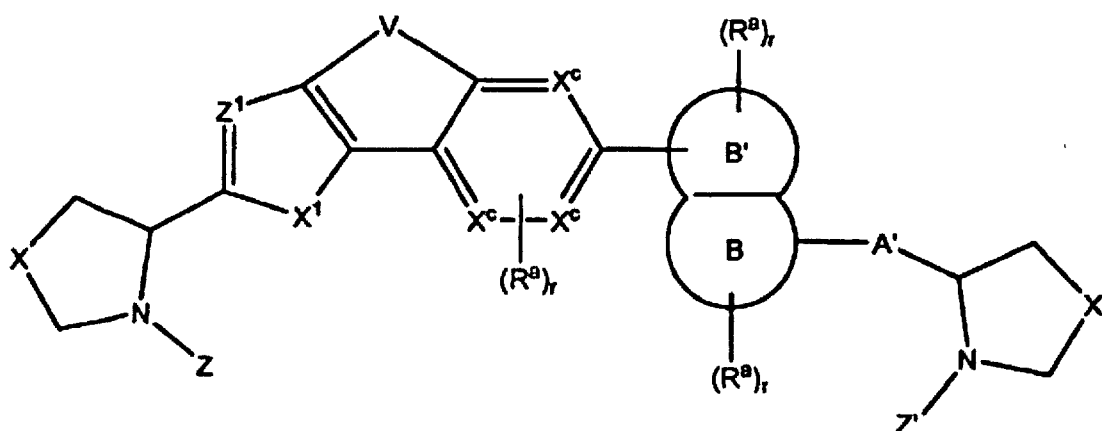


er

[0094] Forbindelser av formel Va:

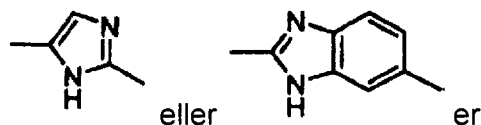
15

41

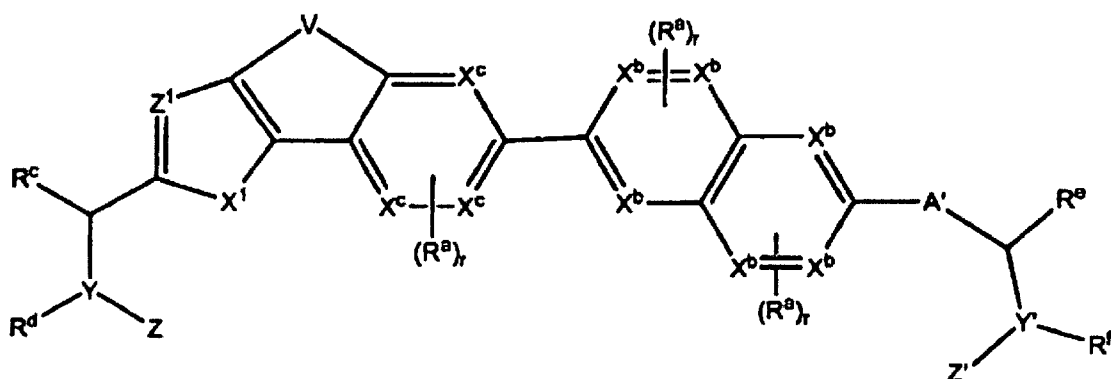


- hvor X og X' hver er uafhængig valgt fra gruppen som består af en binding, –
 CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH=CH–, –O–, –S–, –S(0)1.2–, –CH₂O–, –CH₂S–, –
 CH₂S(0)1_2– og –CH₂N(R₁)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående af
 5 hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl,
 heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substitueret sulfonyl er
 beskrevet.

- [0095] Forbindelser af formel Va hvor A' er
 10 beskrevet.

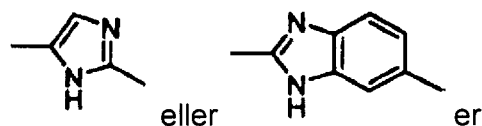


- [0096] Forbindelser af formel Vb:



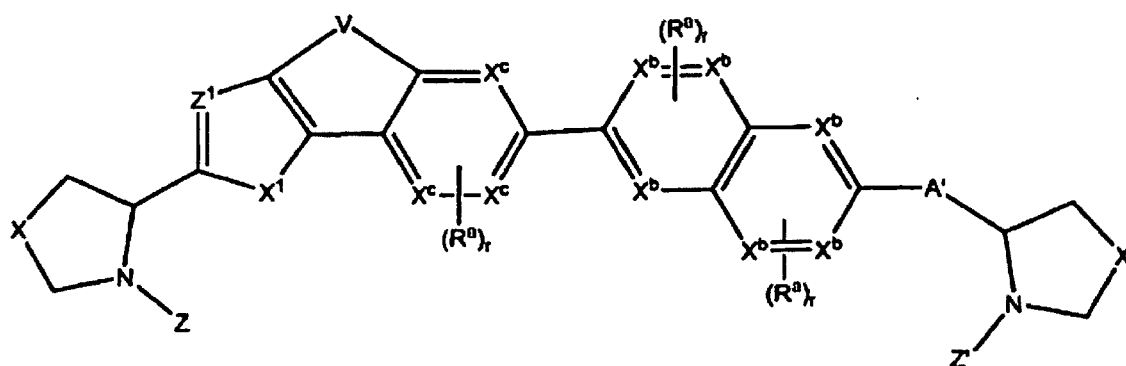
- 15 hvor hver X'' er uafhængig C eller N, er beskrevet.

[0097] Forbindelser av formel Vb hvor A' er beskrevet.



[0098] Forbindelser av formel Vc:

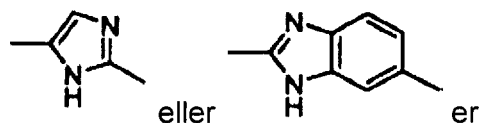
5



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, –CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH=CH–, –O–, –S–, –S(0)1.2–, –CH₂O–, –CH₂S–, –CH₂S(0)1.2– og –CH₂N(R)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

10

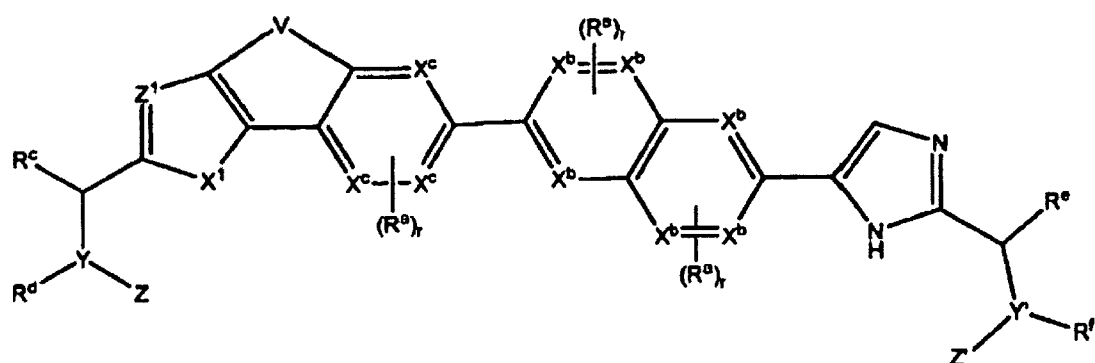
[0099] Forbindelser av formel Vc hvor A' er beskrevet.



15

[0100] Forbindelser av formel Vd:

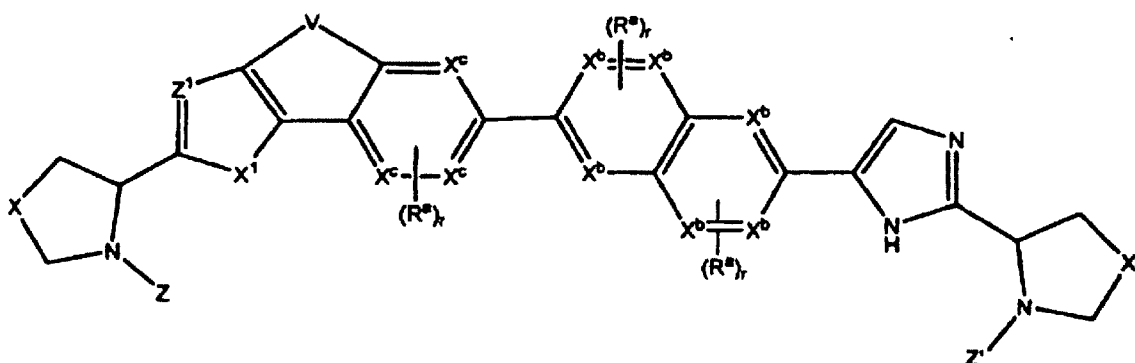
43



er beskrevet.

[0101] Forbindelser av formel Ve:

5



- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1.2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

- [0102]** I enhver forbindelse til oppfinnelsen er R_c, R_d, R_e og R_f hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av: hydrogen, C1 til C8 alkyl og C1 til C5 heteroalkyl, hvor,

hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

- R_c og R_d er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel, og

Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

5 **[0103]** I utførelsesformen av oppfinnelsen, er Rc og Rd eller Rf sammenføyet for å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

[0104] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er både Rc og Rd og Rf sammenføyet
10 for å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

[0105] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er hver Ra, hvis til stede, uavhengig - CN, -OCHF₂, -CF₃ O, -CF₃, eller -F.

15

[0106] I utførelsesformen av oppfinnelsen, hvis til stede, er en av Y og Y' N.

[0107] I utførelsesformen av oppfinnelsen, hvis til stede, er både Y og Y' N.

20 **[0108]** I utførelsesformen av oppfinnelsen, er hver av Z og Z' 1-3 aminosyrer.

[0109] I aspektet av utførelsesformen, er aminosyrene i D-konfigurasjonen.

[0110] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er hver av Z og Z' uavhengig valgt fra
25 gruppen bestående av - [U-(CR₄₂) t-NR₅-(CR₄₂) tb-U-(CR₄₂) (-NR₇-(CR₄₂) E-R₈, -U-(CR₄₂) t-R₈ og - [U-(CR₄₂) t-NR₅-(CR₄₂) t1.-U-(CR₄₂) r0-(CR₄₂) r-R₈.

[0111] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er både Z og Z' -U- (CR₄₂) t-NR₅-(CR₄₂) t] "-U-(CR₄₂) t-NR₇-(CR₄₂) t-R₈.

30

[0112] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR₄₂)t-NR₅-(CR₄₂)t,-U-(CR₄₂)t-NR₇-(CR₄₂)t-R₈.

[0112] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8.

[0114] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -[C(0)-
5 (CR42)t-NR5-(CR42)tb-U-(CR42)t-NR77(CR42)r-R8.

[0115] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-NR5-(CR42)t-U-(CR42)t-NR7-(CR42N-R8.

10 **[0116]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -
[C(OHCR42)r-NR5-(CR42)tb-C(0)-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8.

[0117] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-NR5--(CR42)t-C(0)-(CR42)t-NR7-(CR42)-R8.

15

[0118] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(O)-(CR42t-NR7-(CR42)t-R8.

[0119] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(O)-
20 (CR42).-NR7-(CR42).-C(O)-R81.

[0120] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(O)-(CR42).-NR7-C(O)-R81.

25 **[0121]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)--(CR42).-NR7-(CR42).-C(0)-0-R81.

[0122] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42).-NR7--C(0)-0-R81.

30

[0123] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -u--(cR42)r-R8.

[0124] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(O)-(CR42)t-R8.

[0125] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -[U-(CR42)t-N11.5-4CR42)tb-U-(CR42)t-0-(CR42)t-R8.

[0126] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)f-NR5-(CR42)t-U-(CR42)r-0-(CR42)e-R8.

[0117] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)NR5-(CR42)-C(0)-(CR42)--0--(CR42)t.-R8.

[0112] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)t-0-(CR42)t-R8.

15

[0129] Oppfinnelsen gir et farmasøytisk preparat som omfatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0130] Oppfinnelsen gir anvendelser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et medikament.

20

[0131] I en første utførelse av det tolvte aspektet, er medikamentet for behandling av hepatitt C.

[0132] Et trettende aspekt ved oppfinnelsen gir en hvilken som helst av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for å behandle hepatitt C, omfattende administrering til et subjekt som trenger det, av en terapeutisk effektiv mengde av hvilken som helst av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

30

Detaljert beskrivelse

[0133] Med mindre annet er angitt, har følgende begreper som brukes i denne søknaden, herunder beskrivelsen og kravene, de definisjonene som er gitt nedenfor. Man må huske at som brukt i beskrivelsen og de vedlagte krav, omfatter entallsformer som "en", "et" og "den", "det" flertallsreferanser, med mindre

konteksten klart tilsier noe annet. Definisjon av standard kjemiske begrep kan finnes i oppslagsverk, inkludert Carey og Sundberg (2007) "Advanced Organic Chemistry 5th ED." Vols. A og B, Springer Science+Business Media LLC, New York. Praksisen i den foreliggende oppfinnelsen vil anvende, dersom ikke annet er angitt, konvensjonelle fremgangsmåter innen syntetisk organisk kjemi, massespektroskopi, preparative og analytiske metoder for kromatografi, proteinkjemi, biokjemi, rekombinante DNA-teknikker og farmakologi.

[0134] Begrepet "alkanoyl" som anvendt her gjelder en karbonylgruppe med en lavere alkylgruppe som substituent.

[0135] Begrepet "alkenyl" som anvendt her gjelder substituerte eller usubstituerte, uforgrenede eller forgrenede alkenradikaler inkludert både i E- og Z-former, inneholdende to til åtte karbonatomer. Alkenylgruppen kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -NO₂, CO₂R, C(=O)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(=O)R, -N(RN)S(=O)₂R, -SR, -C(=O)N(RN)₂, -OC(=O)R, -OC(=O)N(RN)₂, S(=O)₂R, SO₂R, -SO₃R, -S(=O)₂N(RN)₂, fosfat, fosfonat, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

[0136] Begrepet "alkoksy" som anvendt her gjelder oksygen med en lavere alkylgruppe som substituent, og innbefatter metoksy, etoksy, butoksy, trifluoromethoxy og lignende. Det inkluderer også toverdige substituenten knyttet til to adskilte oksygenatomer som for eksempel, uten begrensning, -O-(CH₂)₁₋₄-O-, -O-CF₂-O-, -O-(CH₂)_{1.4}-O-(CH₂CH₂-O)_{1.4}- and -(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄.

[0137] Begrepet "alkoksykarbonyl" som anvendt her gjelder en karbonylgruppe med en alkoksygruppe som substituent.

[0138] Begrepet "alkyl" som anvendt her gjelder substituerte eller usubstituerte, uforgrenede eller forgrenede kjedealkylradikaler inneholdende ett til femten karbonatomer. Begrepet "lavere alkyl" som anvendt her gjelder både rettkjedede og forgrenede alkylradikaler som inneholder fra en til seks karbonatomer, og innbefatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl og lignende. Alkylgruppen kan valgfritt være substituert med en eller flere substituenten valgt fra

halogen, -CN, -NO₂, -C(=O)₂R, -C(=O)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(=O)R, -N(RN)S(=O)₂R, -SR, -C(=O)N(RN)₂, -OC(=O)R, -OC(=O)N(RN)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(=O)₂N(RN)₂, fosfat, fosfonat, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

- 5 **[0139]** Begrepet "alkylen", "alkenylen" og "alkynylen" som anvendt her refererer henholdsvis til gruppene "alkyl", "alkenyl" og "alkynyl", når de er toverdig, dvs. festet til to atomer.

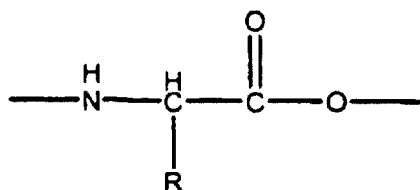
- 10 **[0140]** Begrepet "alkylsulfonyl" som anvendt her gjelder en sulfonylgruppe som har en lavere alkylgruppe som substituent.

- [0141]** Begrepet "alkynyl" som anvendt her gjelder substituert eller usubstituert, rettkjedet eller forgrenet karbonkjeder som inneholder to til åtte karbonatomer og som har minst én karbon-karbon trippelbinding. Begrepet alkynyl inkluderer, for
15 eksempel etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 3-metyl-1-butynyl og lignende. Alkylgruppen kan alternativt være substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, -CN, NO₂, CO₂R, C(=O)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(=O)R, -N(RN)S(=O)₂R, -SR, -C(=O)N(RN)₂, -OC(=O)R, -OC(=O)N(RN)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(=O)₂N(RN)₂, fosfat, fosfonat, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

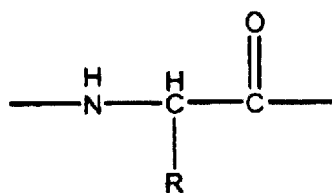
20

- [0142]** Begrepet "amino" som anvendt her gjelder en gruppe av strukturen -NRN₂.

- [0143]** Begrepet "aminosyre" som anvendt her gjelder en gruppe med strukturen



eller



i enten D- eller L-

25

konfigurasjon og omfatter, men er ikke begrenset til, de tyve "standard" aminosyrerene: isoleucin, leucin, lysin, metionin, fenylalanin, treonin, tryptofan, valin, alanin, asparagin, aspartat, cystein, glutamat, glutamin, glycin, prolin, serin, tyrosin, arginin og histidin. Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter også, men
30 er ikke begrenset til, D-konfigurasjon aminosyrer, beta-aminosyrer, aminosyrer

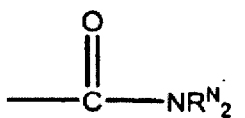
som har sidekjeder så vel som alle ikke-naturlige aminosyrer som er kjent for en fagmann innen bransjen.

[0144] Uttrykket "aralkyl" som anvendt her gjelder en lavere alkylgruppe som har
 5 som en aromatisk gruppe som substituent, denne aromatiske gruppen kan være
 substituert eller usubstituert. Aralkylgruppen kan være substituert med en eller
 flere substituenten valgt fra halogen, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(=O)R, -O-R, -N(RN)₂, -
 N(RN)C(=O)R, -N(RN)S(=O)₂R, -SR, -C(=O)N(RN)₂,
 -C(=O)R, -OC(=O)N(RN)₂, -SOR, -SO₃R, -S(=O)₂-1(RN)₂, fosfat, fosfonat, sykloalkyl,
 10 sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

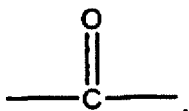
[0145] Uttrykkene "aryl", "aromatisk gruppe" eller "aromatisk ring" som anvendt
 her gjelder substituerte eller usubstituerte enkeltring og flere aromatiske grupper
 (for eksempel fenyl, pyridyl og pyrazol osv.) og polysykliske ringsystemer (naftyl
 15 og quinolinyll osv.). De polysykliske ringene kan ha to eller flere ringer hvor to
 atomer er felles med de to tilstøtende ringene (ringene er "sammenfestet") hvor
 minst en av ringene er aromatiske, f.eks. kan de andre ringene være sykloalkyler,
 sykloalkenyler, aryl, heterosykler og/eller heteroaryler. Arylgruppen kan være
 substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, alkyl, -CN, -NO₂, -
 20 CO₂R, -C(=O)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(=O)R, -N(RN)S(=O)₂R, -SR, -C(=O)N(RN)₂, -
 OC(=O)R, -OC(=O)N(RN)₂, -SOR, -SO₃R, -S(=O)₂N(RN)₂, -P(=O)R, fosfat, fosfonat,
 sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

[0146] Begrepet "arylsulfonyl" som anvendt her gjelder en sulfonylgruppe som
 25 har en arylgruppe som substituent. Begrepet er ment å inkludere, uten
 begrensning, monovalente og multivalente aryler (f.eks. divalente aryler).

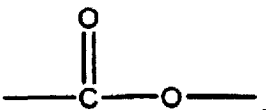
[0147] Begrepet "karbamoyl" som anvendt her gjelder en gruppe av strukturen



[0148] Begrepet "karbonyl" som anvendt her gjelder en gruppe av strukturen



[0149] Begrepet "karboksyl" som anvendt her gjelder en gruppe av strukturen



5

[0150] Begrepet "sykloalkyl" som anvendt her gjelder substituerte eller usubstituerte sykliske alkylradikaler inneholdende fra tre til tolv karbonatomer, og innbefatter syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl og lignende. Uttrykket "sykloalkyl" omfatter også polysykliske systemer som kan ha to ringer hvor to eller flere atomer er felles for de to tilstøtende ringene (ringene er "sammenkoblet"). Sykloalkylgruppen kan alternativt være substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(0)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(0)R, -N(RN)S(0)₂R, -SR, -C(0)N(RN)₂, -OC(0)R, -OC(0)N(RN)₂, -SOR, -SO₂R, -S(0)₂N(RN)₂, fosfat, fosfonat, alkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

[0151] Begrepet "sykloalkenyl" som anvendt her gjelder substituerte eller usubstituerte sykliske alkenylradikaler inneholdende fra fire til tolv karbonatomer hvor det er minst en dobbeltbinding mellom to av ringkarbonene og omfatter syklopentenyl, sykloheksenyl og lignende. Uttrykket "sykloalkenyl" omfatter også polysykliske systemer som har to ringer hvor to eller flere atomer er felles for de to tilstøtende ringene (ringene er "sammenkoblet"). Sykloalkenylgruppen kan alternativt være substituert med en eller flere substituenten valgt fra halogen, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(0)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(0)R, -N(RN)S(0)₂R, -SR, -C(0)N(RN)₂, -OC(0)R, -OC(0)N(RN)₂, -SOR, -SO₂R, -S(0)₂N(RN)₂, fosfat, fosfonat, alkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

[0152] Begrepet "halo" eller "halogen" som anvendt her innbefatter fluor, klor, brom og jod.

30

[0153] Begrepet "heteroalkyl" som anvendt her gjelder en alkylgruppe med ett eller flere heteroatomer.

[0154] Begrepet "heteroatom", særlig innenfor et ringsystem, refererer til N, O og S.

[0155] Begrepet "heterosyklisk gruppe", "heterosyklisk" eller "heterosyklisk ring" som anvendt her gjelder substituerte eller usubstituerte aromatiske og ikke-aromatiske sykliske radikaler som har minst ett heteroatom som et ringelement.

Foretrukne heterosykliske grupper er de som inneholder fem eller seks ringatomer som inneholder minst ett heteroatom, og inkluderer sykliske aminer, som morfolino, piperidino, pyrrolidino og lignende og sykliske etere, som tetrahydrofuran, tetrahydropyran og lignende. Aromatiske heterosykliske grupper, også kalt "heteroaryl"-grupper, gjelder enkelt-ring heteroaromatiske grupper som kan omfatte fra ett til tre heteroatomer, for eksempel pyrrol, furan, tiofen, imidazol, oksazol, tiazol, triazol, pyrazol, oxodiazole, tiadiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin og lignende. Begrepet heteroaryl omfatter også polysykliske heteroaromatiske systemer som har to eller flere ringer hvor to eller flere atomer er felles hos to tilstøtende ringer (ringene er "sammenfestet") hvor minst en av ringene er et heteroaryl, dvs. at de andre ringene være sykloalkyler, sykloalkenyler, aryl, heterosykler og/eller heteroaryler. Eksempler på polysykliske heteroaromatiske systemer omfatter kinolin, isokinolin, cinnolin, tetrahydroisokinolin, kinoksalin, kinazolin, benzimidazol, benzofuran, benzotiofen, benzoksazol, benzotiazol, indazol, purin, benzotriazol, pyrrolepyridin, pyrrazolopyridin og lignende. Den heterosykliske gruppen kan være alternativt substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, alkyl, -CN, -NO₂, -CO₂R, -C(0)R, -O-R, -N(RN)₂, -N(RN)C(0)R, -N(RN)S(0)2R, -SR, -C(0)N(RN)₂, -OC(0)R, -OC(0)N(RN)₂, -SOR, -SO₂R, -SO₃R, -S(0)2N(RN)₂, -SiR₃, -P(0)R, fosfat, fosfonat, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl og heteroaryl.

[0156] Begrepet "okso", som anvendt her gjelder et oksygenatom festet med en dobbelt-binding.

[0157] Med "farmasøytisk akseptabelt" og "farmakologisk akseptabelt" er det ment et materiale som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket, dvs. materialet kan bli administrert til et individ uten å forårsake noen uønskede biologiske virkninger eller vekselvirkende på en skadelig måte med noen av

5 komponentene i sammensetningen hvor det finnes.

[0158] "Farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til et salt av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som er laget med motioner som innenbransjen er ansett å være generelt akseptable for farmasøytisk bruk og som har den ønskede

10 farmakologiske aktiviteten til morforbindelsen. Slike salter inkluderer: (1) syreaddisjonssalter, dannet med uorganiske syrer som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, eller dannet med organiske syrer som eddiksyre, propionsyre, heksansyre, syklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre,

15 vinsyre, sitronsyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl) benzosyre, kanelisyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etan-disulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-klorobenzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 4-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre, 4-metylbisyklo[2.2.2]-okt-2-en-1-karboksyisyre, glukohheptonsyre, 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre,

20 tertiær butyledikksyre, lauryl svovelsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydroksynaftoisk syre, salisyisyre, stearinsyre, mukonsyre og lignende, eller (2) salter dannet når et surt proton til stede i den opprinnelige forbindelsen enten erstattes av et metallion, f.eks. et alkalimetall-ion, et jordalkali-ion eller et aluminium-ion, eller koordinater med en organisk base som etanolamin,

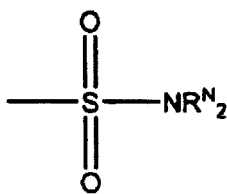
25 dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin og lignende. Også inkludert er salter av aminosyrer som arginater og lignende og salter av organiske syrer som glukurmiske eller galaktunoriske syrer og lignende (se for eksempel Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66(-19):

30 **[0159]** Begrepene "fosfat" og "fosfonat" som anvendt her refererer til de moitetene som har de følgende strukturer, henholdsvis:

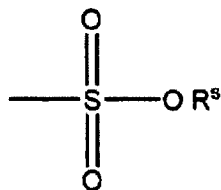


- [0160]** Begrepene "salter" og "hydrater" refererer til de hydratiserte former av forbindelsen som gunstig virker inn på de fysikalske eller farmakokinetiske egenskapene til forbindelsen, som oppløselighet, smak, absorpsjon, fordeling, 5 metabolisme og utskillelse. Andre faktorer, av mer praktisk natur, noe som fagfolk i bransjen kan ta hensyn til ved valg omfatter kostnader til råmaterialer, enkel krystallisering, utbytte, stabilitet, oppløselighet, hygroskopitet, flyteevne og produserbarhet av det resulterende bulkmedikamentet.

- 10 **[0161]** Begrepet sulfonamid som anvendt her gjelder en gruppe av strukturen



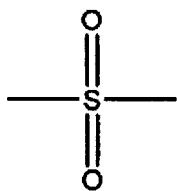
- [0162]** Betegnelsen "sulfonat" som anvendt her gjelder en gruppe som har



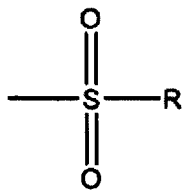
strukturen hvor Rs er valgt fra gruppen bestående av hydrogen,

- 15 C1-C10 alkyl, C2-C10 alkenyl, C2-C10 alkynyl, C1-C10 alkanoyl eller C1-C10 alkoksykarbonyl.

- [0163]** Begrepet "sulfonyl" som anvendt her, gjelder en gruppe av strukturen



[0164] "Substituert sulfonyl" som anvendt her, gjelder en gruppe som har



strukturen

arylsulfonyl.

inkludert, men ikke begrenset til, alkylsulfonyl og

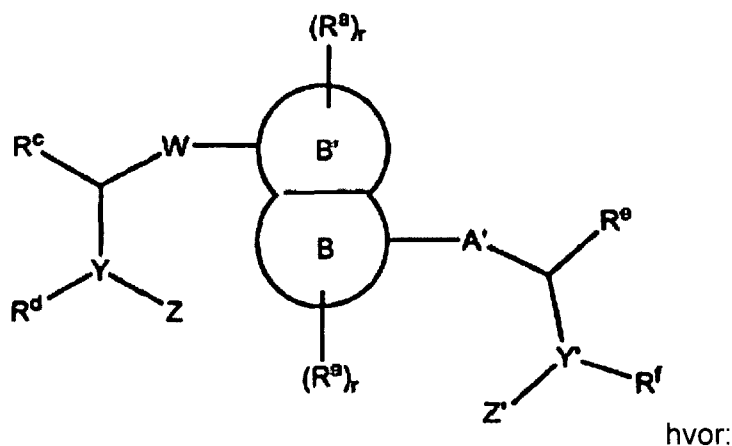
- 5 **[0165]** Begrepet "tiokarbonyl" som anvendt her, betyr en karbonyl hvor et oksygenatom er erstattet med et svovel.

- [0166]** Hver R er uavhengig valgt fra hydrogen, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 tiil C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid, amino og okso.
- 10

- [0167]** Hver RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid. To RN kan være tatt sammen med C, O, N eller S som de er festet til for å danne en fem- til syvleddet ring som eventuelt kan inneholde et ytterligere heteroatom.
- 15

- 20 **[0168]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes til å hemme eller redusere aktiviteten av HCV, særlig proteinet NS5A til HCV. I disse sammenhengene refererer hemming og reduksjon av aktiviteten til proteinet NS5A til et lavere nivå for målt aktivitet i forhold til et kontrolleksperiment hvor cellene eller subjektene ikke er behandlet med testforbindelsen. I spesielle aspekt er
- 25 hemming eller reduksjon i den målte aktiviteten i det minste en 10 % reduksjon eller hemming. Fagfolk i bransjen vil kjenne til at reduksjon eller hemming av den målte aktiviteten på minst 20 %, 50 %, 75 %, 90 % eller 100 %, eller enhver verdi i mellom, kan være foretrukket for spesielle anvendelser.

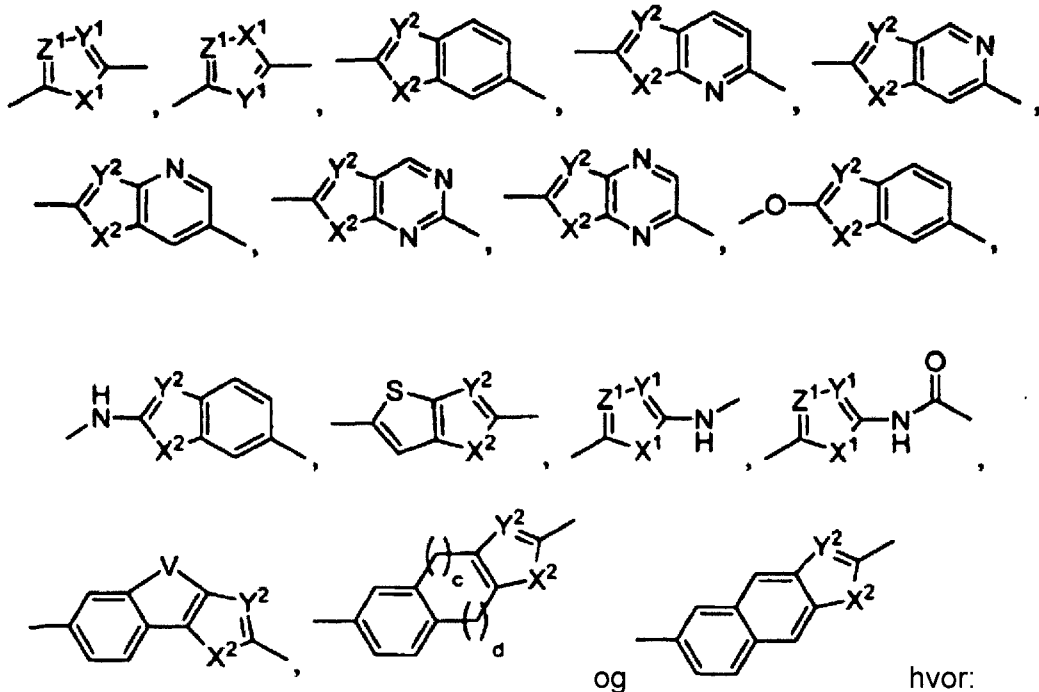
[0169] Forbindelser med formel I er beskrevet og omfatter forbindelser med formel IIIe i henhold til oppfinnelsen:



5

A' er valgt fra gruppen bestående av enkeltbinding, $-(CR_2)_n-C(0)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-0-(CR_2)_p-$, $4CR_2$, $-N(RN)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-S(0)_k-N(RN)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(0)-N(RN)-(CRO)_p-$, $-(CR_2)_n-N(RN)-C(0)-N(RN)-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_n-C(0)-0-(CR_2)_p-$, $-(CR_2)_{11}-N(RN)-S(0)_k-N(RN)-(CR_2)_p-$ og $-(CR_2)_n-N(RN)-C(0)-0-(CR_2)_p-$ og en

10 heteroarylgruppe valgt fra gruppen bestående av



15

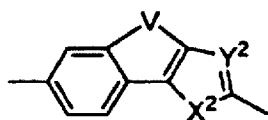
X' er CH₂, NH, O eller S,

Y1, Y2 og Z1 er hver uavhengig CH eller N,

X2 er NH, O eller S,

5

V er -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, (CH₂)₈N(RN)-(CH₂)_b- eller -(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-, hvor a og b er uavhengig 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at a og b ikke begge er 0,



10

inneholder eventuelt 1 eller 2 nitrogenatomer som heteroatomer på fenylrestene,

15

karbonene til heteroarylgruppen hver er uavhengig substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino,

20

nitrogenene, hvis til stede, til heteroarylgruppen er hver uavhengig substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid,

25

a og b er uavhengig 1, 2 eller 3.

c og d er uavhengig 1 eller 2.

30

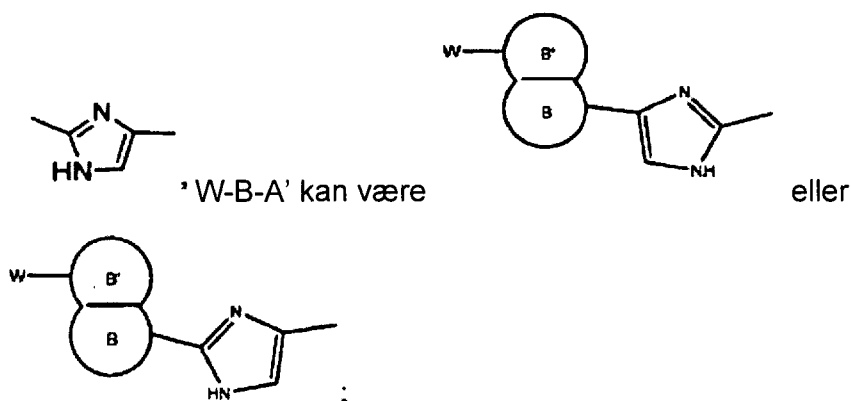
n og p er uavhengig 0, 1, 2 eller 3.

k er 0, 1 eller 2.

hver R er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino,

hver RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid, og

hvor B kan være festet til hver side av A' slik at i det eksemplet hvor A' er



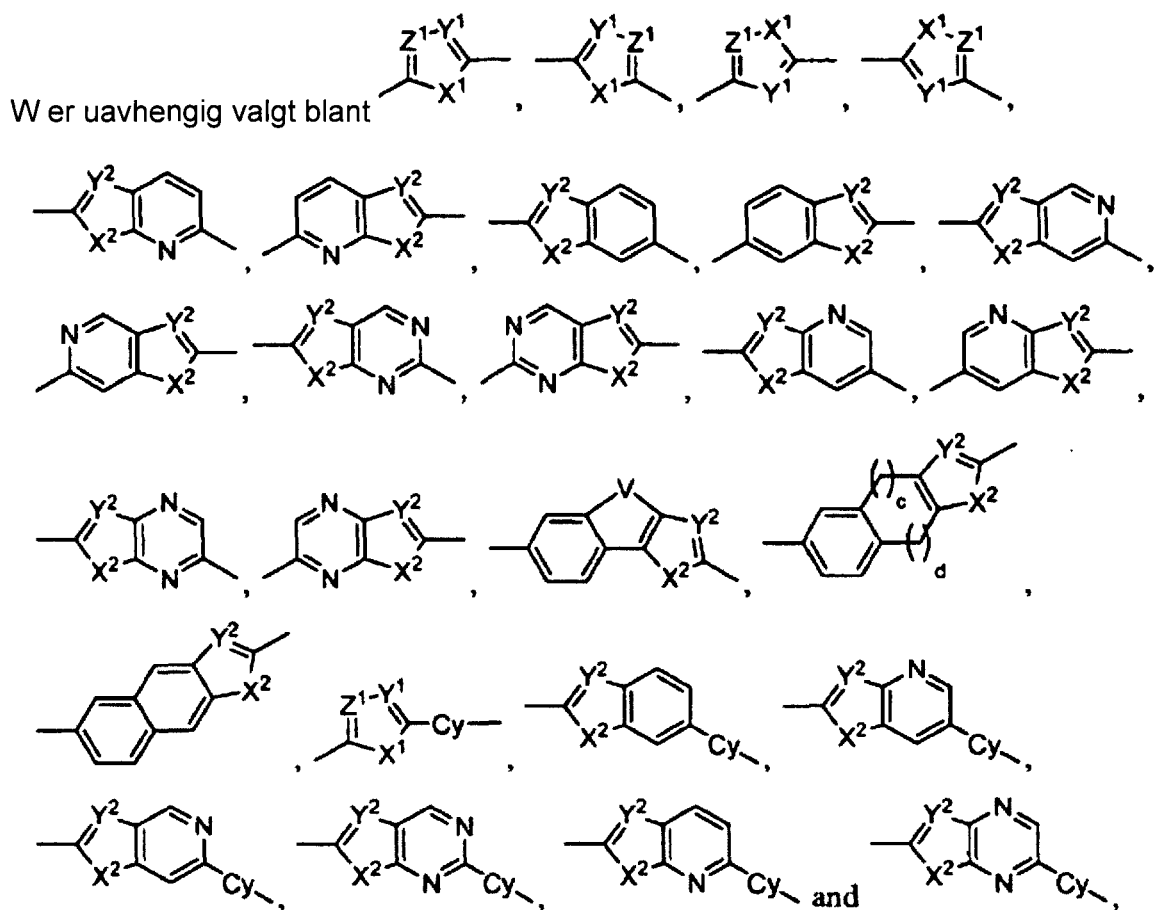
15

B og B' er hver uavhengig en 4- til 8-leddet ring som er en aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykelgruppe, hvor hvert heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S, og hvor minst en av B eller B' er aromatisk;

hver Ra er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino, og dersom B eller B' ikke er aromatisk, kan den også være substituert med en eller flere okso;

25

hver r er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;



hvor:

5

X' er CH₂, NH, O eller S,

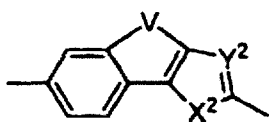
Y₁, Y₂ og Z₁ er hver uavhengig CH eller N,

10

X₂ er NH, O eller S,

V er -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -N=CH-, (CH₂)_a-N(RN)-(CH₂)_b- or -(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-, hvor a og b er uavhengig 0, 1, 2 eller 3, med det forbehold at a og b ikke begge er 0,

15



inneholder eventuelt 1 eller 2 nitrogenatomer som heteroatomer på fenylrestene,

W er eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen
 5 bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino,

W og ring B' kan være koblet enten via et karbon- eller et nitrogenatom i B', og

10

Cy er en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk 5- til 12-leddet sykloalkyl-, heterosykel-, arylgruppe eller heteroarylgruppe, hvor opptil tre heteroatomer er uavhengig N, S eller O og som eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til
 15 C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino;

hver Re, Rd, Re og Rf er uavhengig valgt fra gruppen bestående av: hydrogen,
 20 C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, aralkyl og en 4- til 8-leddet ring som kan være sykloalkyl, heterosykel, heteroaryl eller aryl, hvor,

hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

25 hver av Re, Rd, Re og Rf kan eventuelt være substituert med C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, aralkyl-, eller en 4- til 8-leddet ring som kan være sykloalkyl, heterosykel, heteroaryl eller aryl, og hvor hvert heteroatom, hvis de finnes, er uavhengig N, O eller S,

30 Re og Rd er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 5-leddet heterosyklisk gruppe eller heteroarylring, og

Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 5-leddet heterosyklisk gruppe eller heteroarylring;

5

Y og Y' er hver uavhengig karbon eller nitrogen, og

Z og Z' er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1

10 til C5 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, 1-3 aminosyrer, -(U4CR42)t-NR5-C(R42)tb-U-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8, -U-(CR42)i-R8, og -[U-(CR42)r.NR5-(CR42)du-U--(CR42)t-0-(CR42)t-R8, hvor,

U er valgt fra gruppen bestående av -C(0)-, -C(S)- og -S(0)2-,

15

hver R4, R5 og R7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

20 R8 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl; sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, -C(0)-R81, -C(S)-R81, -C(0)-0-R81, -C(0)-N-R812, -S(0)2-R81 og -S(0)2-N-R812, hvor hver R81 er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

25

eventuelt danner R7 og R8 sammen en 4-7 leddet ring,

hver t er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4, og

30 u er 0, 1 eller 2.

[0170] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter farmasøytisk akseptable salter av I, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0173] Rc, Rd, Re og Rf er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av:
hydrogen, C1 til C8 alkyl og C1 til C8 heteroalkyl, hvor,

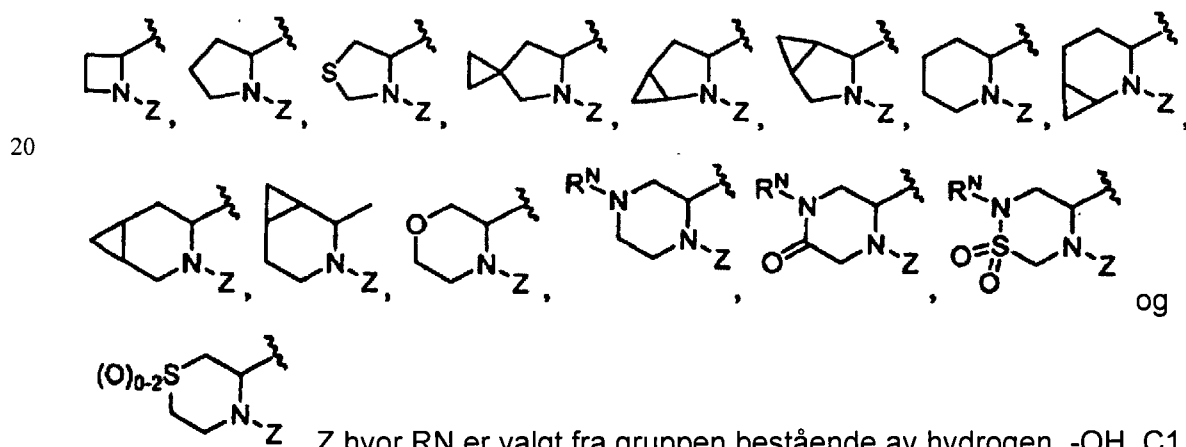
5 hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

Re og Rd er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel, og

10 Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

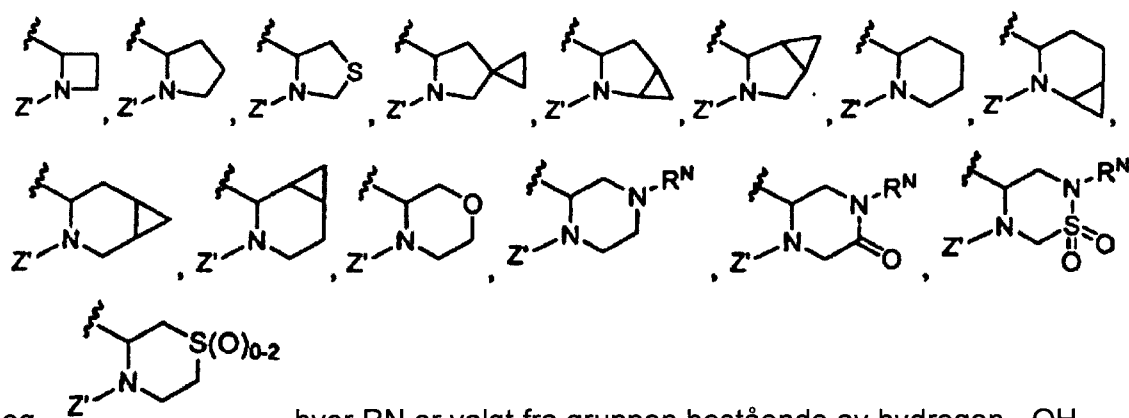
[0174] Rc og Rd eller Re og Rf er eventuelt koblet sammen til å danne en 4- til 8-leddet heterosyklisk gruppe som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet
15 heterosykel.

[0175] Rc og Rd er koblet sammen og danner et heterosyklisk sammensatt ring-system valgt fra gruppen bestående av:



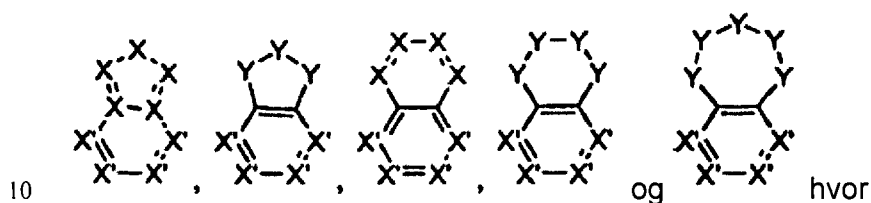
Z hvor RN er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og
25 sulfonamid.

[0176] Re og Rd er koblet sammen og danner et heterosyklisk sammensatt ring-system valgt fra gruppen bestående av:



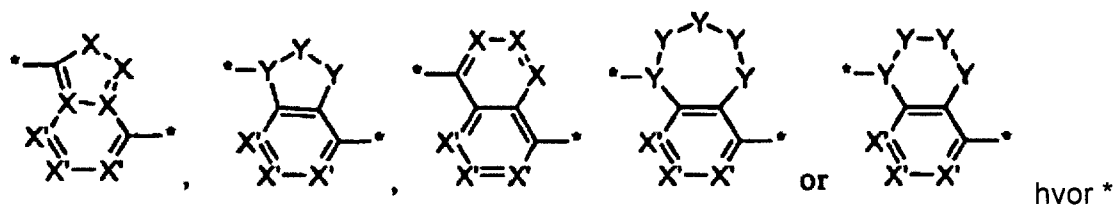
- og S(O)_{0-2} hvor RN er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

[0177] B og B' sammen er valgt fra gruppen bestående av

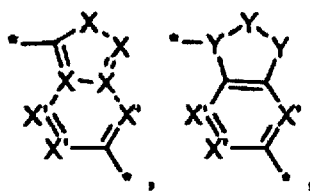


- hvor X er uavhengig N eller C og kan, hvis C, omfatte et hydrogen som er nødvendig for å fullføre valensskallet;
- hvor X' er uavhengig -N- eller -CH-, med det forbehold at ikke mer enn to X' er -N-;
- hvor Y er uavhengig valgt fra -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)₂- eller -S(O)_{1.2}-, og
- B og B' fester til resten av forbindelsen ved hvilket som helst tilgjengelig festepunkt på molekylet.

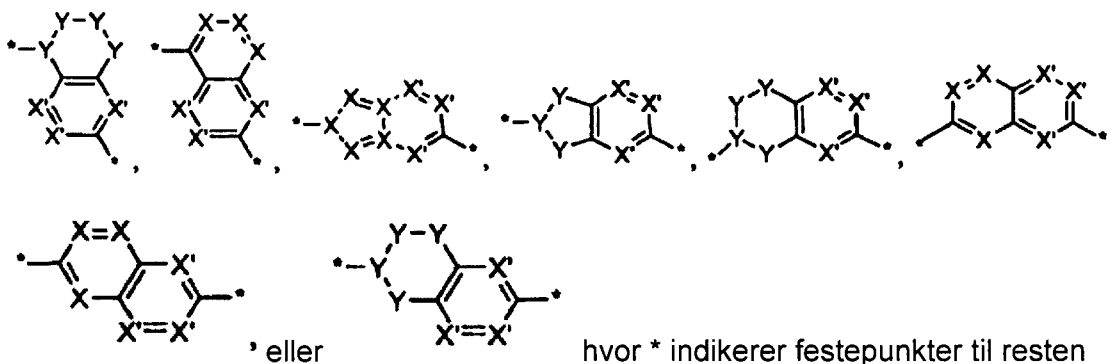
[0178] B og B' sammen er



indikerer festepunkter til resten av forbindelsen.

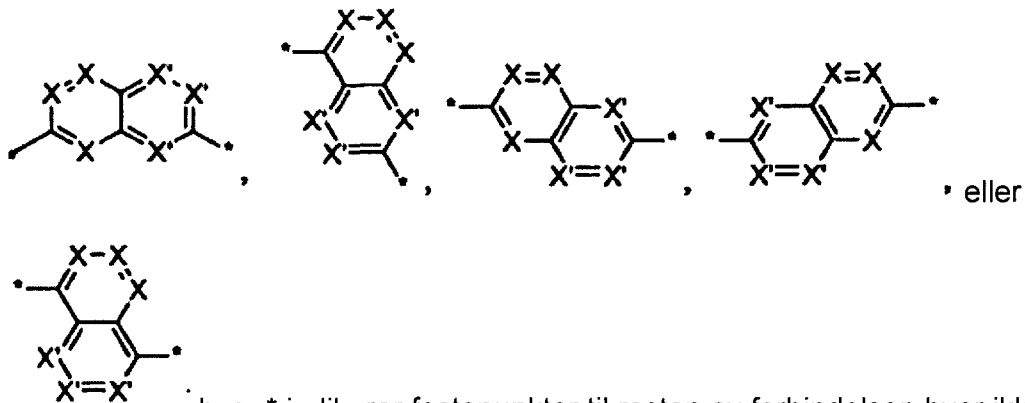


5 [0179] B og B' sammen er



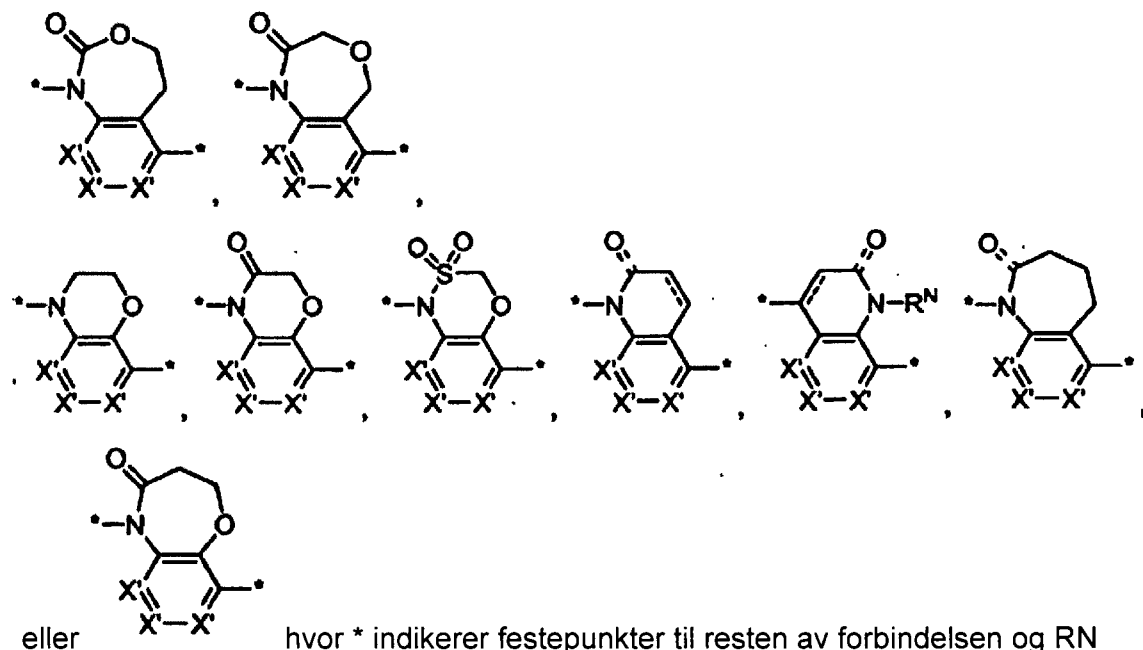
av forbindelsen.

10 [0180] B og B' sammen er



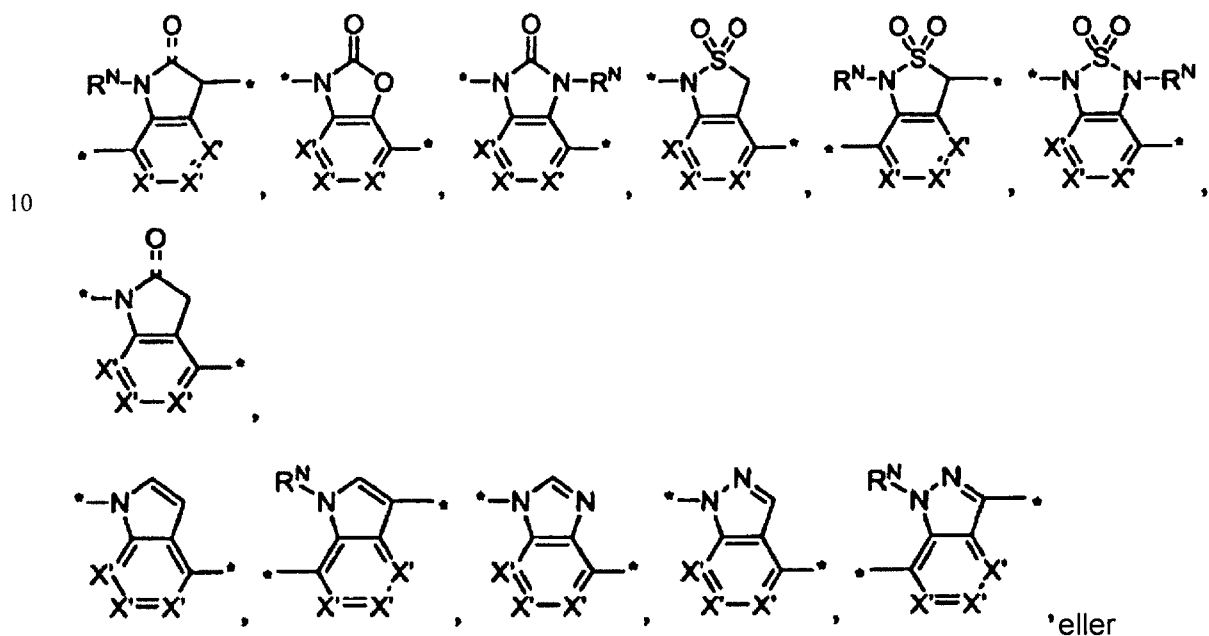
enn 2 av X er nitrogen.

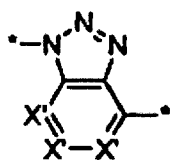
[0181] B og B' sammen er



er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

[0181] B og B' sammen er

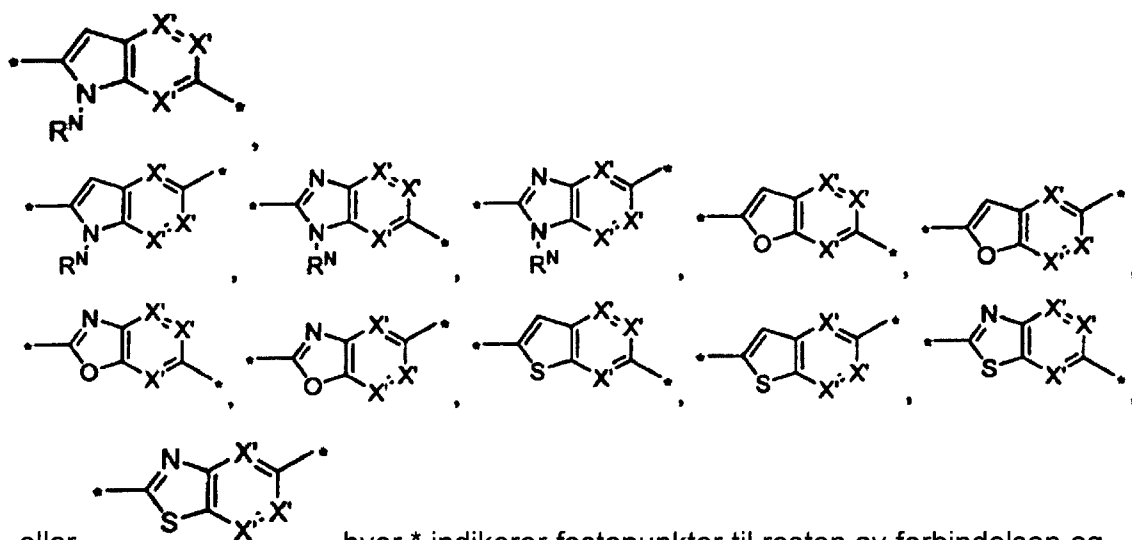




hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen og RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

5

[0183] B og B' sammen er

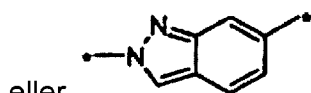
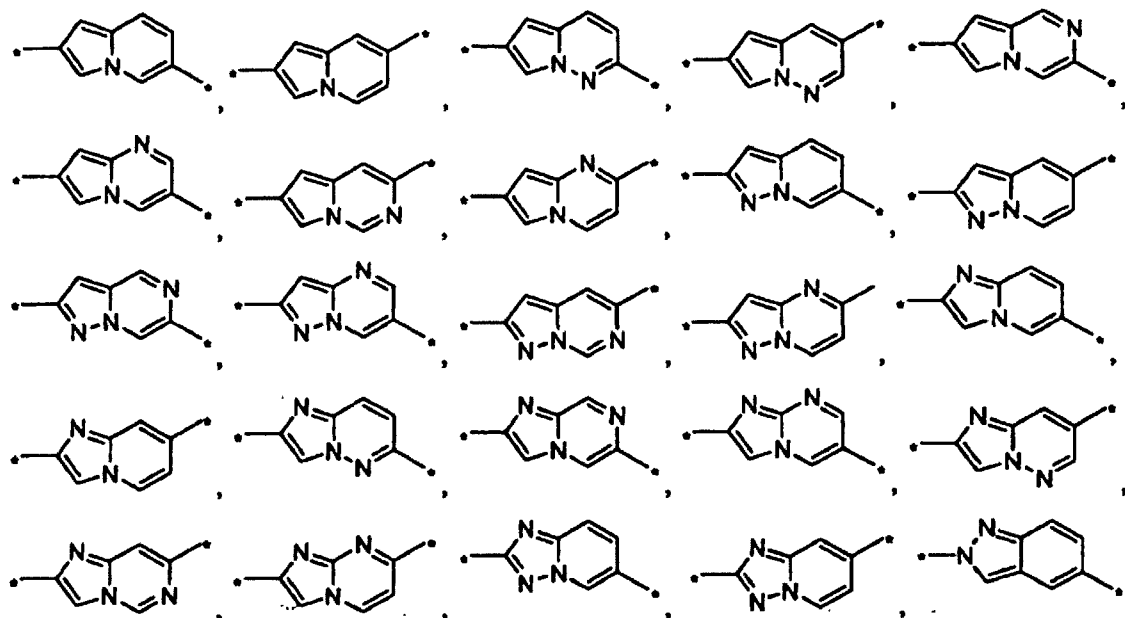


eller

hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen og

10 RN er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

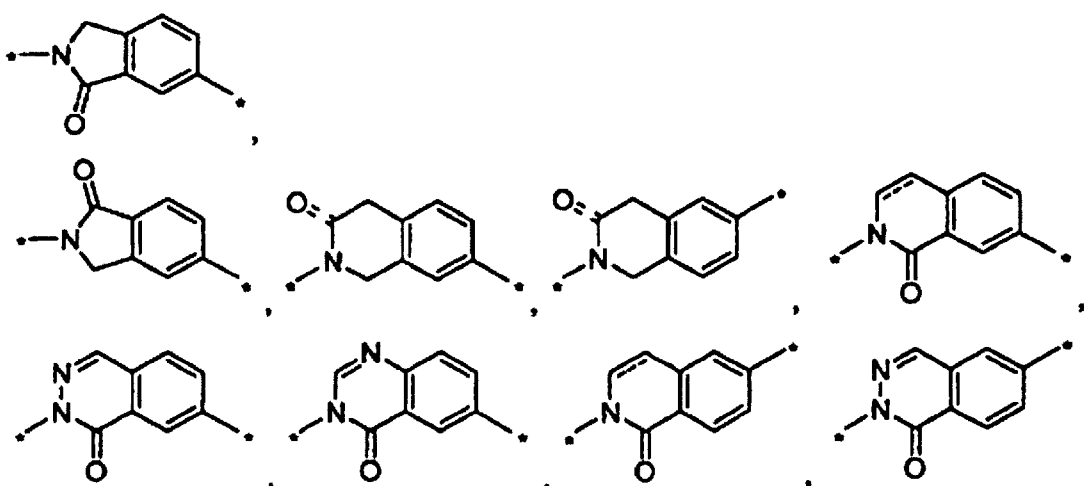
[0184] B og B' sammen

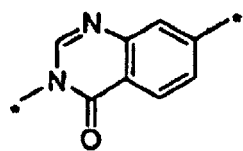


eller hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen, og den seks-leddede ringen som eventuelt inneholder ett eller to ytterligere

- 5 nitrogenatomer som heteroatomer med det forbehold at det totale antall nitrogener i den seks-leddede ringen ikke overstiger to.

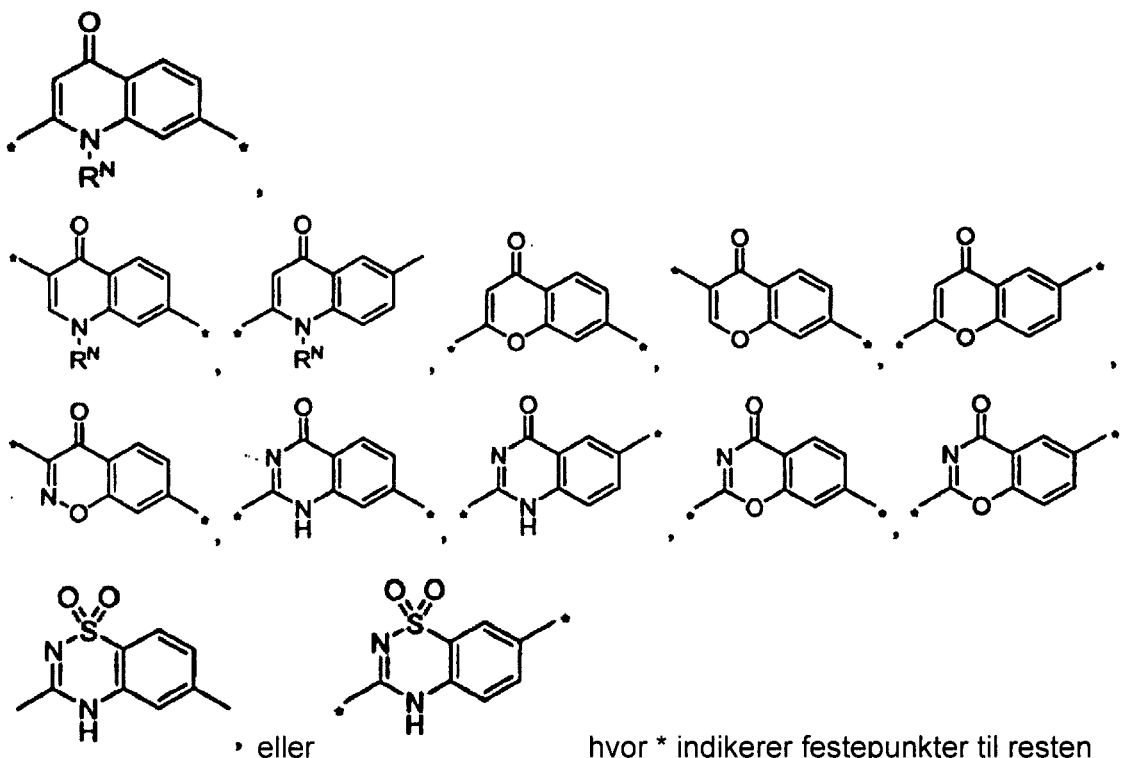
[0185] B og B' er sammen





eller hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen eller en fenylmoitet som eventuelt inneholder en eller to nitrogener som heteroatomer.

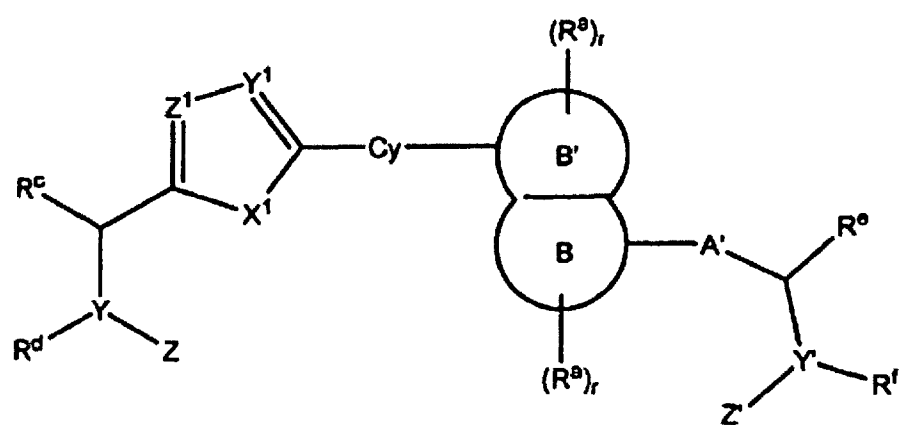
5 [0186] B og B' er sammen



- 10 hvor * indikerer festepunkter til resten av forbindelsen, fenylmoiteten inneholder eventuelt en eller to nitrogener som heteroatomer, og RN er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, -OH, substituert C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, sulfonyl, sulfonat og sulfonamid.

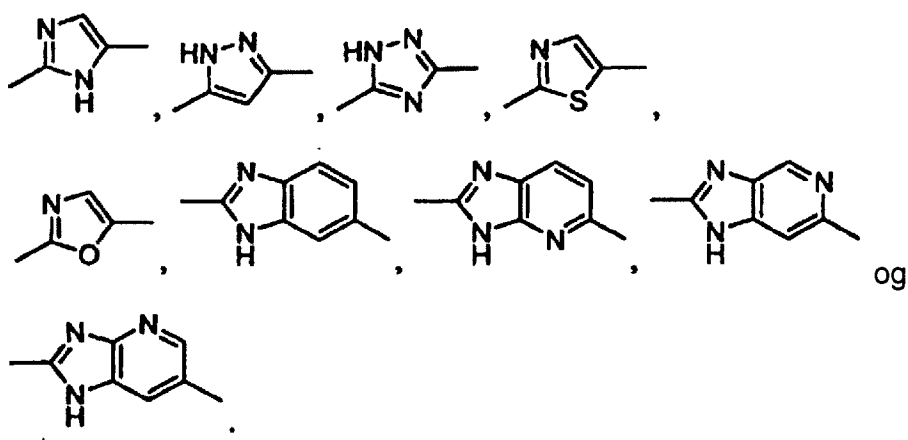
- 15 [0187] Forbindelser med formel II er beskrevet og omfatter forbindelser med formel IIIe i henhold til oppfinnelsen:

69



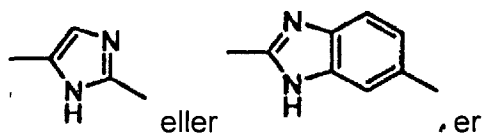
hvor A' er

valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,



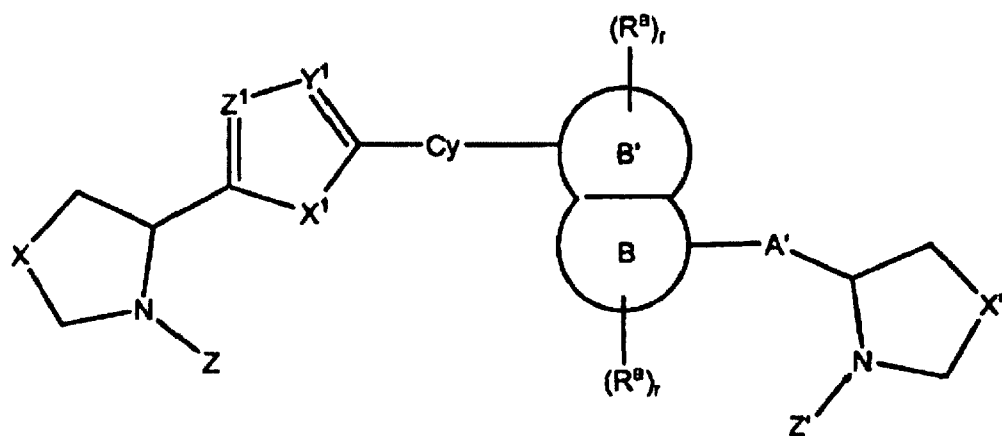
5

[0188] Forbindelser av formel II hvor A' er beskrevet.



10 **[0189]** Forbindelser av formel IIa er beskrevet:

70



hvor X

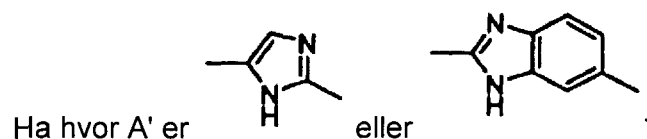
og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8

- 5 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

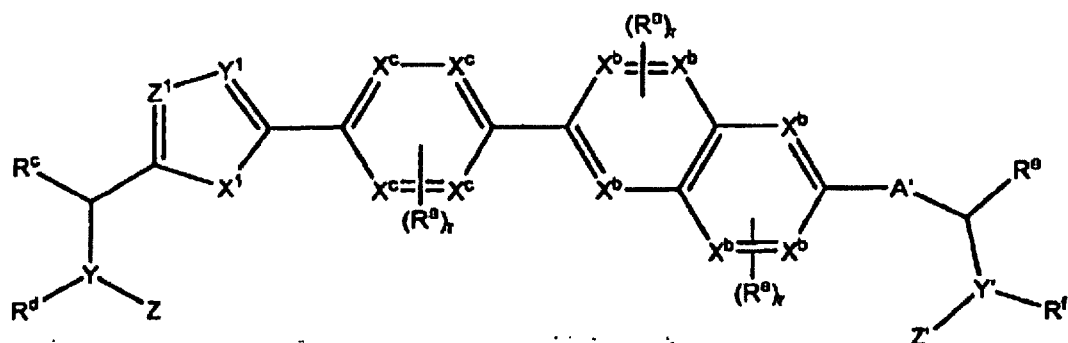
[0190] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIa, så vel som en optisk ren enantiomer,

- 10 racemat eller diastereomer blanding derav.

[0191] I en tredje utførelsesform av det andre aspektet, har forbindelser formel

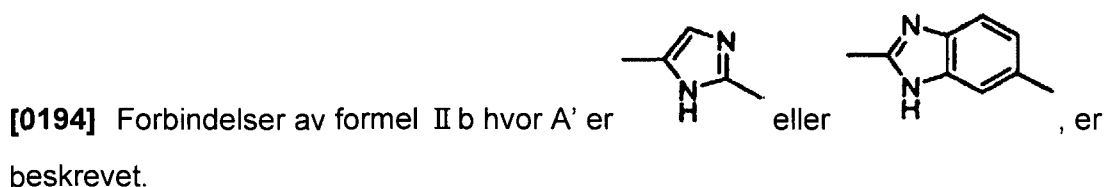


- 15 **[0192]** Forbindelser av formel II b:

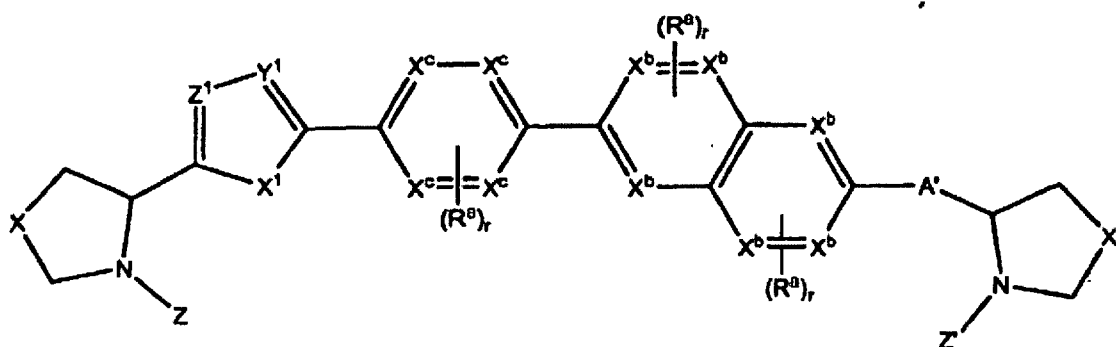


hvor hver X_b og r er uafhængig C eller N , er beskrevet.

[0193] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIb, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.



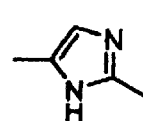
10 **[0195]** Forbindeler av formel II c:



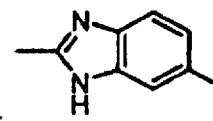
hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, –CH₂–, –CH₂–CR₂–, –CH=CH–, –O–, –S–, –S(O)₁₋₂–, –CH₂O–, –CH₂S–, –CH₂S(O)_{1.2}– og –CH₂N(R₁)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁ til C₈ alkyl, C₁ til C₈ heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

[0196] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIc, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0197] Forbindelser av formel II c hvor A' er



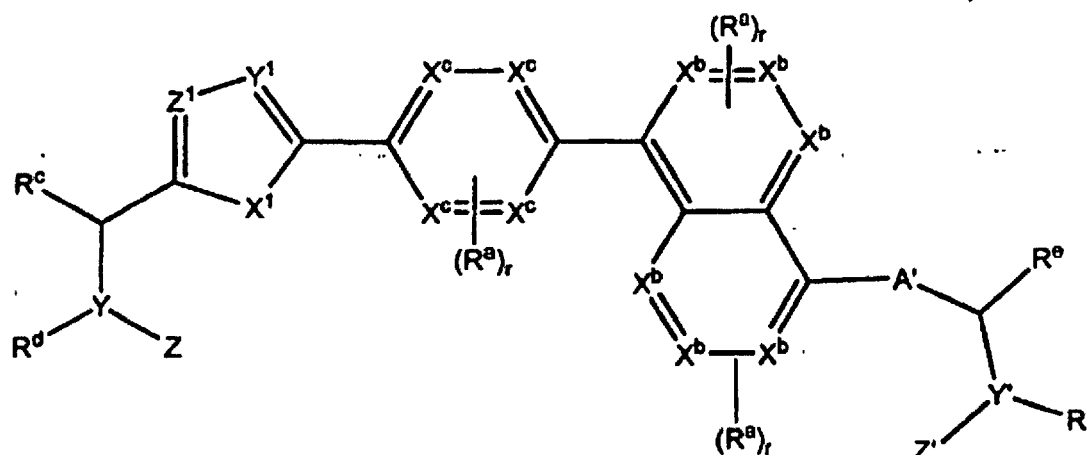
eller



er

5 beskrevet

[0198] I en åttende utførelsesform av det andre aspektet, forbindelser med formel II d:



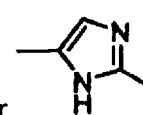
10

hvor hver Xb og Xc er uavhengig C eller N, er beskrevet.

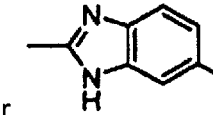
[0199] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av II d, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

15

[0200] Forbindelser av formel II d hvor A' er



eller

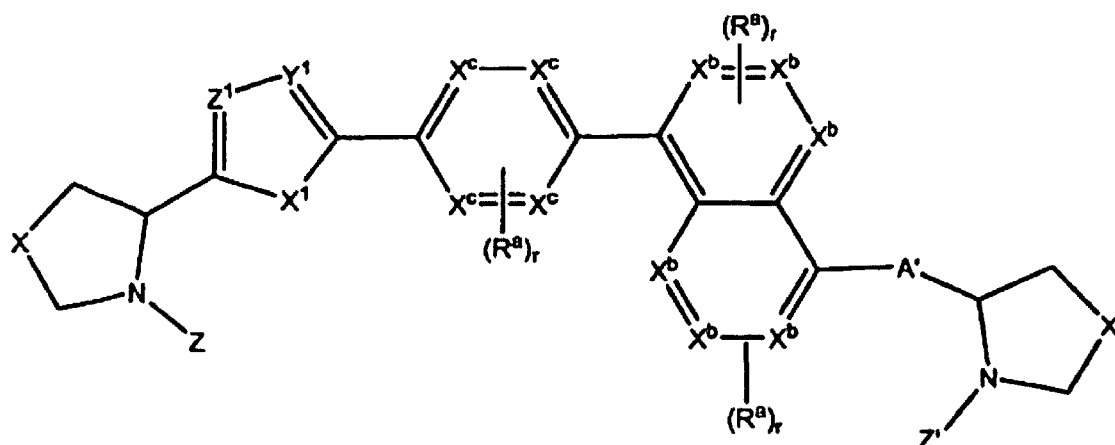


, er

beskrevet.

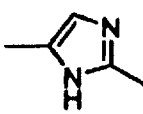
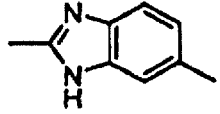
[0201] Forbindelser av formel II e er beskrevet:

20



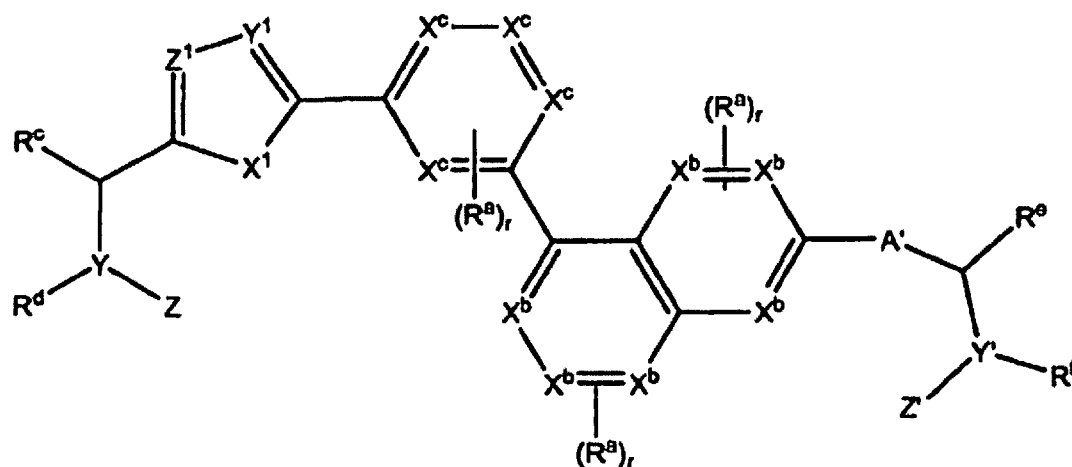
hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -
 CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —O—, —S—, —S(0)_{1_2}—, —CH₂O—, —
 CH₂S—, —CH₂S(0)_{1.2}— og CH₂N(R')—, hvor R' er valgt fra gruppen bestående
 5 av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl,
 heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er
 beskrevet.

[0202] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Ile, så vel
 10 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0203] Forbindelser av formel IIe hvor A' er  eller  er
 beskrevet.

15 **[0204]** Forbindeler av formel II f:

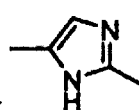
74



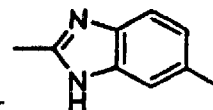
hvor hver X_b og X' er uavhengig C eller N, er beskrevet.

- [0205]** Forbindelsene til den foreliggende oppfinnelsen innbefatter farmasøytisk
 5 akseptable salter av II f, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller
 diastereomer blanding derav.

[0206] Forbinder av formel II f hvor A' er



eller

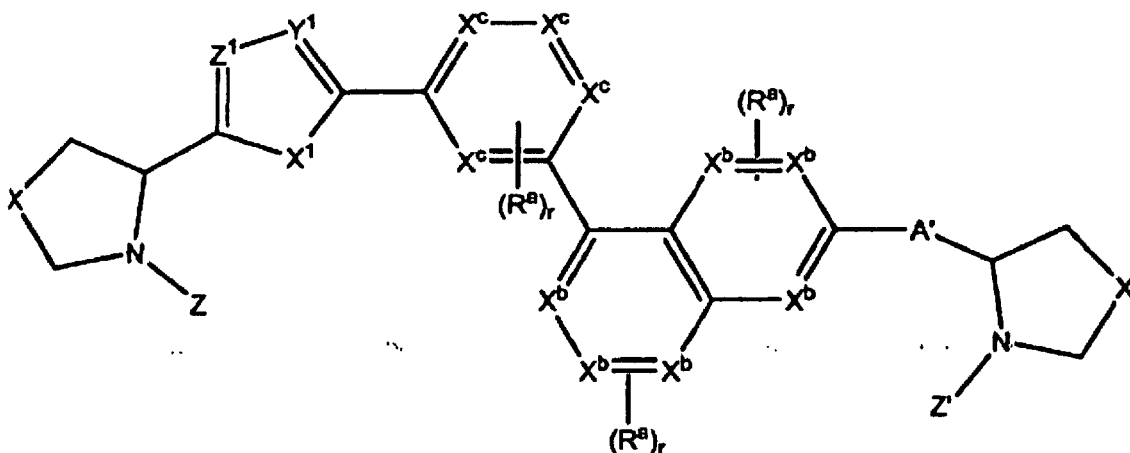


er

beskrevet.

10

[0207] Forbindelser av formel II g:

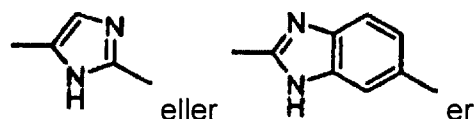


- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, —
 15 CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH=CH—, —S—, —CH₂O—, —CH₂S—, —
 CH₂S(O)_{1.2}— og —CH₂N(RI)—, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av

hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

- 5 **[0208]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIg, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

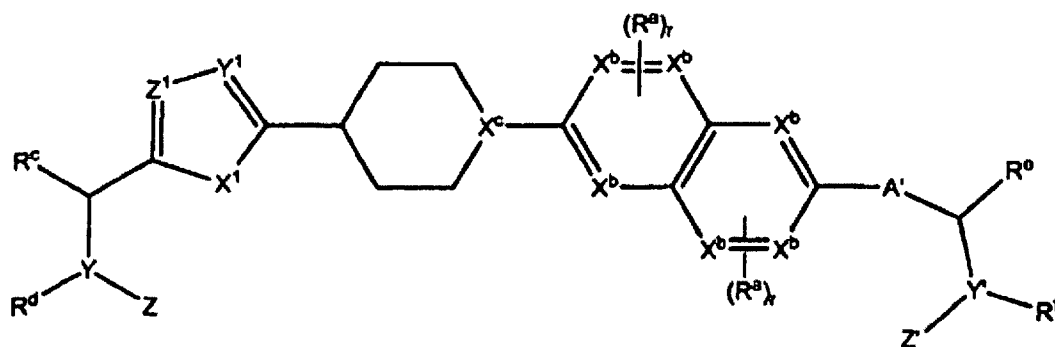
[0209] Forbindelser av formel II g hvor A' er



beskrevet.

10

[0210] Forbindelser av formel II h er beskrevet.

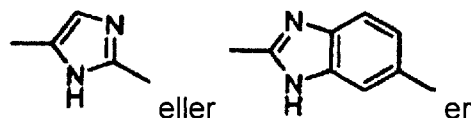


hvor hver X^c og hver X^b er uavhengig C eller N.

15

[0211] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIh, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

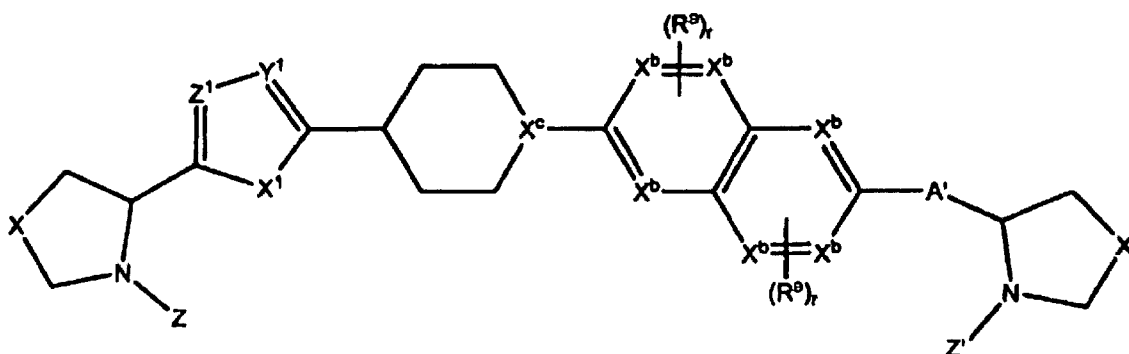
[0212] Forbindelser av formel IIh hvor A' er



20 beskrevet.

[0213] Forbindelser av formel IIIi:

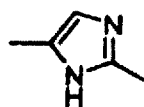
76



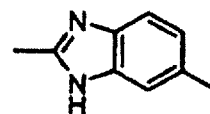
- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1.2}- og -
 5 CH₂N(RI)-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

- [0214] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Iii, så vel som
 10 en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0215] Forbindelser av formel Iii hvor A' er



eller



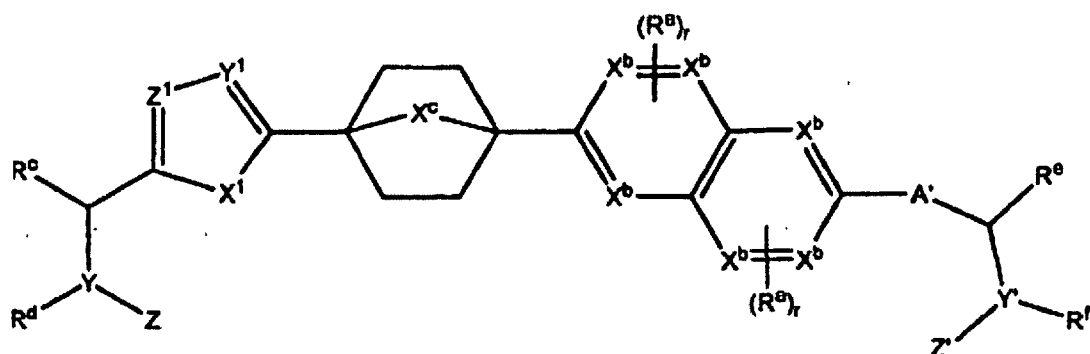
er

- 15 [0216] Forbindelser med formel Iiih eller Iii, hvor X_c er C er beskrevet.

[0217] Forbindelser med formel Iiih eller Iii, hvor X_c er N er beskrevet.

[0218] Forbindelser av formel II i er beskrevet.

77



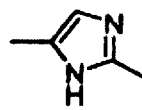
hvor X_c er $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; og

hver X' er uavhengig C eller N.

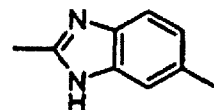
5

[0219] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIj, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0220] Forbindelser av formel IIj hvor A' er



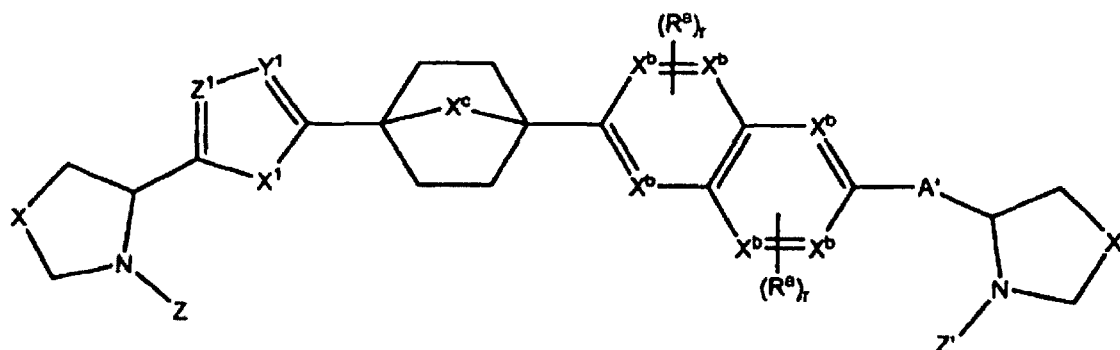
eller



er

10 beskrevet.

[0221] Forbindelser av formel II k er beskrevet.



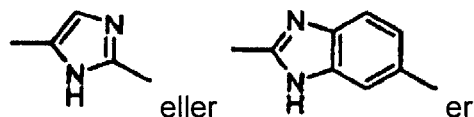
15

hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CHR}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(0)}_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S(0)}_{1.2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N(R')}-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1

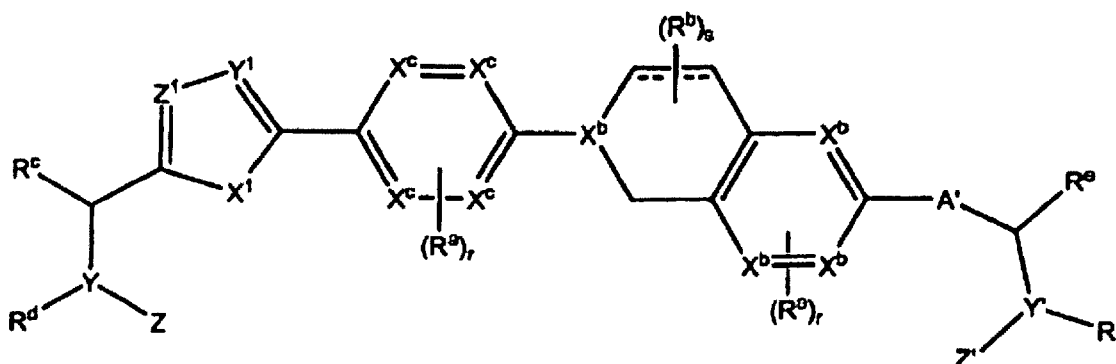
til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

- [0222] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIk, så vel
5 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0223] Forbindelser av formel II k hvor A' er
beskrevet.



- 10 [0224] Forbindelser av formel II l:



hvor:

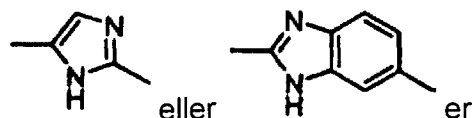
- 15 hver X^b og X^c er uavhengig C eller N;

hver R^b er valgt fra gruppen bestående av okso, -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1
til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl,
aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl,
20 sulfonat, sulfonamid og amino; og

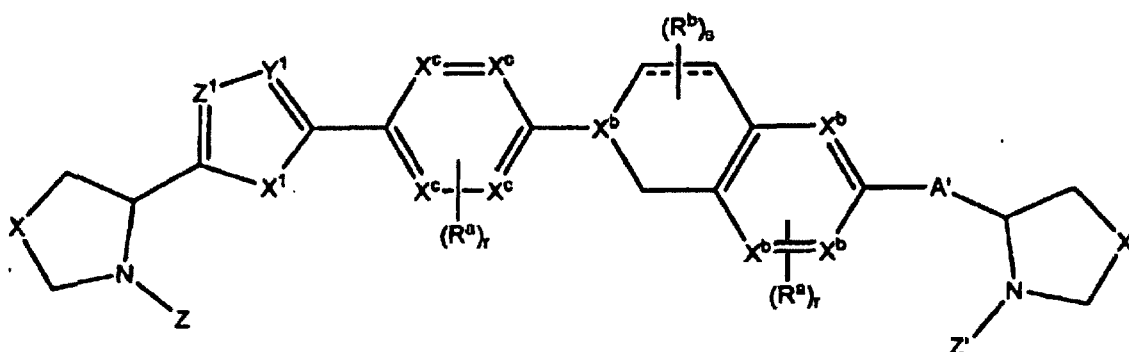
s er 0, 1, 2 eller 3 er beskrevet.

- [0225] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av III, så vel som
25 en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0226] Forbindelser av formel II l hvor A' er beskrevet.



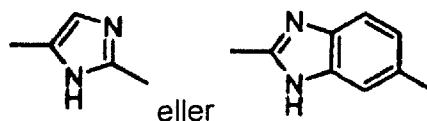
5 **[0227]** Forbindelser av formel II m:



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 10 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1,2,2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- og -
 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonfyl, er beskrevet.

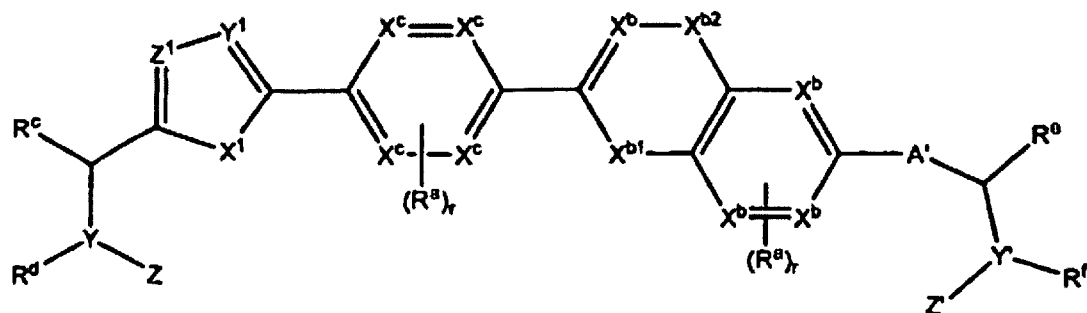
15 **[0228]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av II m, så vel
 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0229] Forbindelser av formel II m hvor A' er



20 **[0230]** Forbindelser av formel II n:

80



hvor:

hver Xb og Xc er uavhengig C eller N;

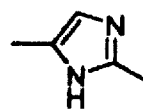
5

Xb1 er N eller O, og

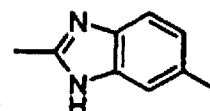
Xb2 er S(O)₂ eller C(O).

- 10 **[0231]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av II n, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0232] Forbindelser av formel II n hvor A' er



eller

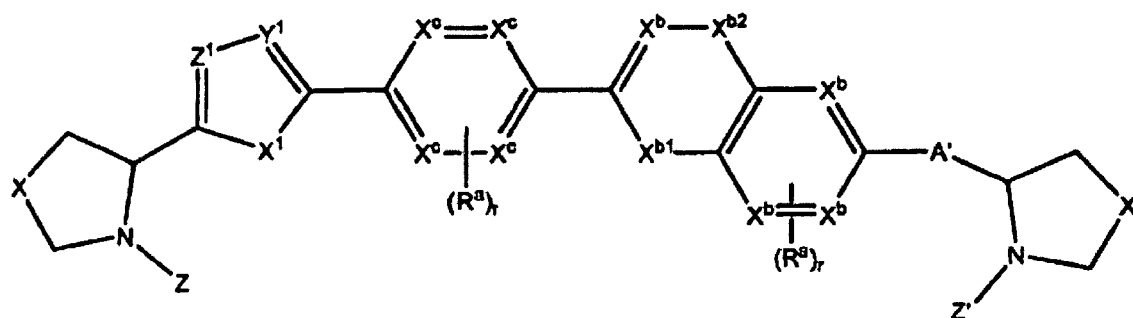


er

beskrevet.

15

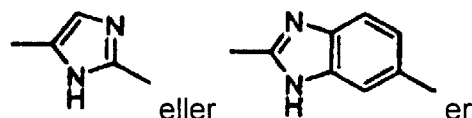
[0233] Forbindelser av formel II o:



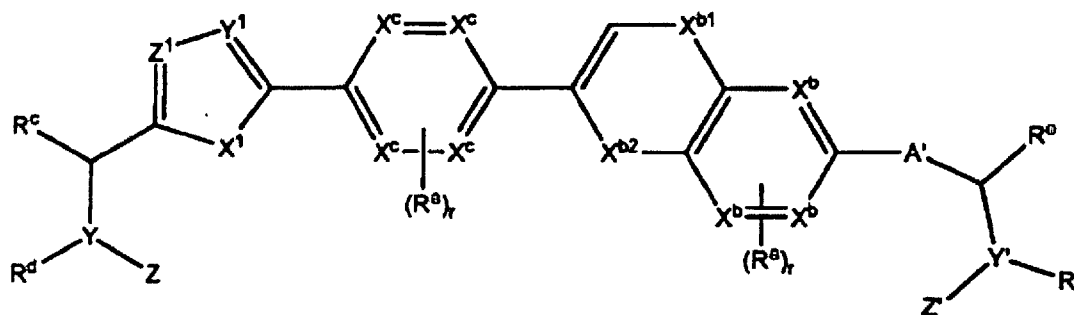
- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1,2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- og -
 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 5 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

[0234] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Ilo, så vel
 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

- 10 **[0235]** Forbindelser av formel Ilo hvor A' er
 beskrevet.



[0236] Forbindelser av formel II p:



15

hvor:

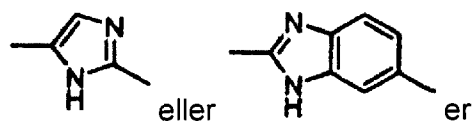
hver X' og r er uavhengig C eller N;

- 20 Xb1 er N eller O, og

Xb2 er S(O)₂ eller C(O) er beskrevet.

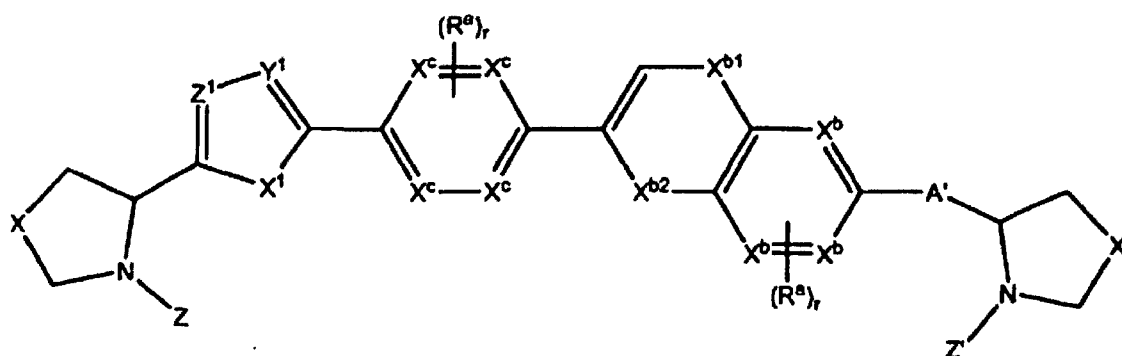
- [0237]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIp, så vel
 25 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0238] Forbindelser av formel IIp hvor A' er beskrevet.



[0239] Forbindelser av formel II q:

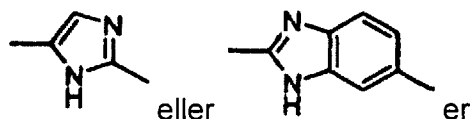
5



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)₁₋₂- og -
10 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

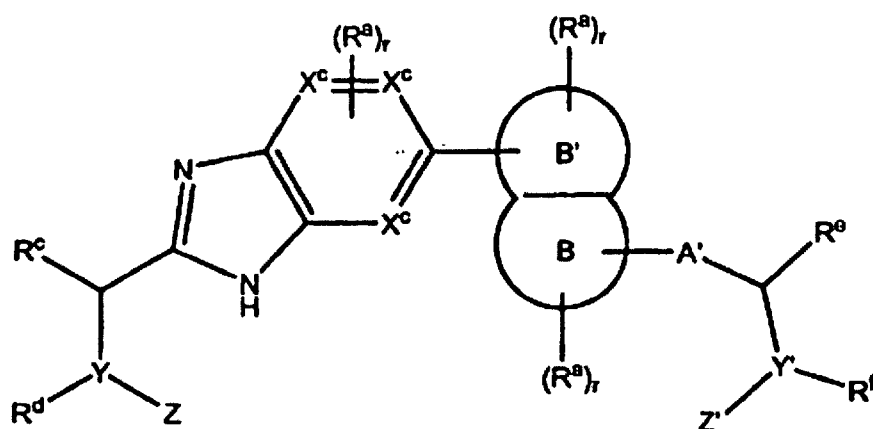
[0240] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIq, så vel
15 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0241] Forbindelser av formel IIq hvor A' er beskrevet.



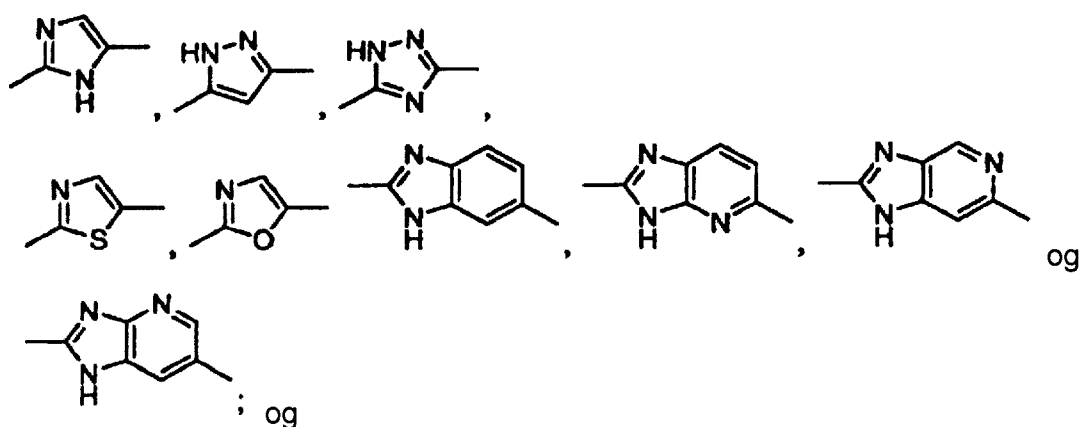
20 **[0242]** Forbindelser av formel III:

83



hvor A' er valgt

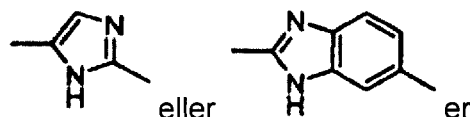
fra gruppen bestående av en enkeltbinding,



hver X^c er uavhengig C eller N, er beskrevet. formel III omfatter forbindelser med formel IIIe av oppfinnelsen

- 10 **[0243]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av III, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0244] Forbindelser av formel III hvor A' er

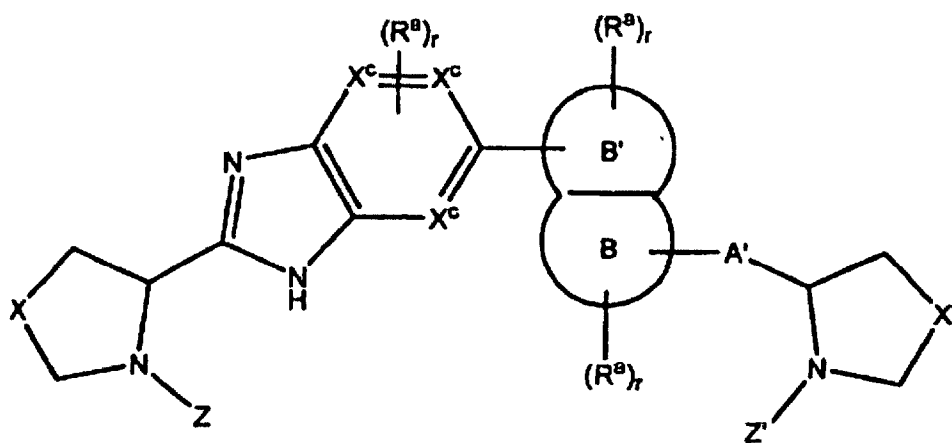


beskrevet.

15

[0245] Forbindelser av formel IIIa:

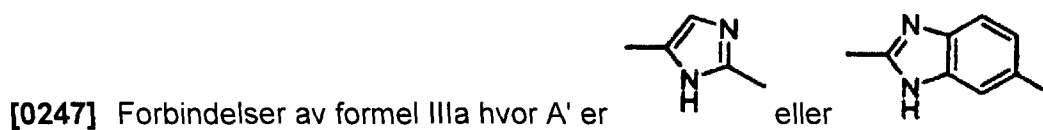
84



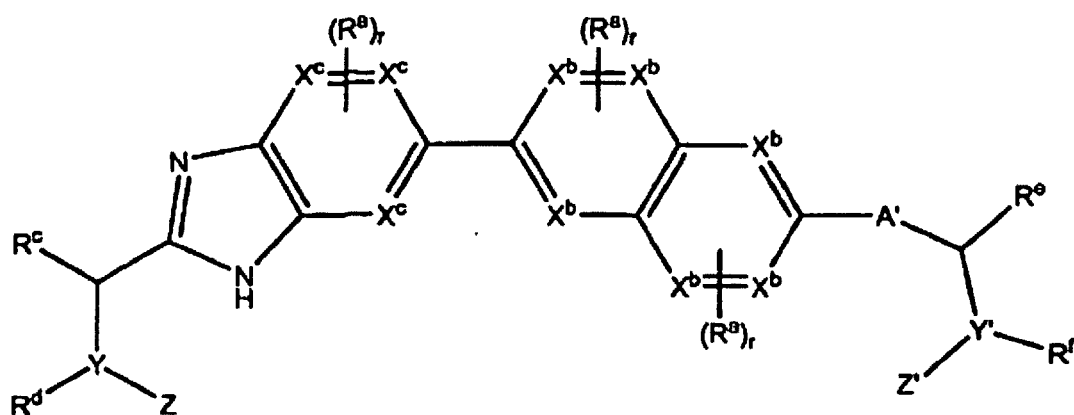
hvor X og

- X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og -CH₂N(R¹)-, hvor R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet. Formel IIIe omfatter forbindelser med formel IIIe av oppfinnelsen

- [0246] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIa, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.



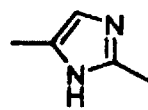
- [0248] Forbindelser av formel IIIb:



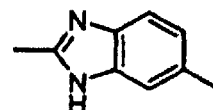
hvor hver X^b er uavhengig C eller N, er beskrevet. Forbindelser av formel IIIb omfatter forbindelser med formel IIIe av oppfinnelsen

- 5 **[0249]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIb, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0250] Forbindelser av formel IIIb hvor A' er



eller

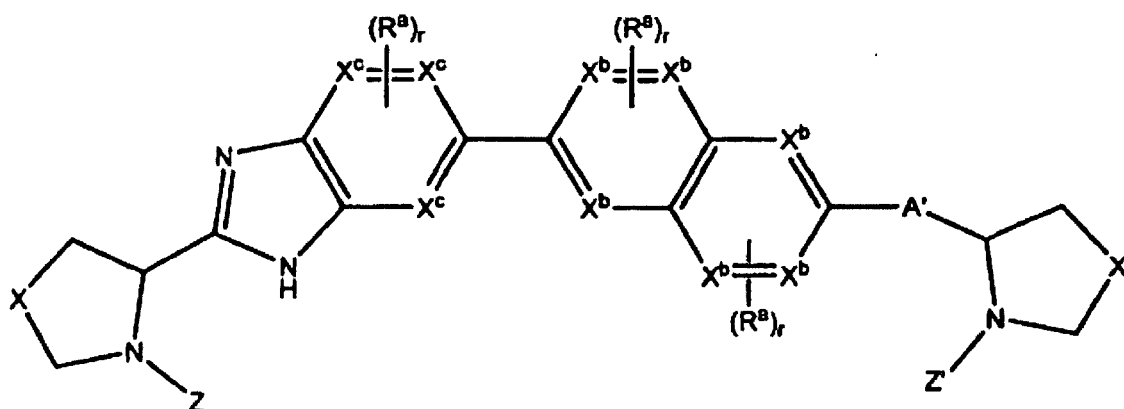


er

beskrevet.

10

[0251] Forbindelser av formel IIIc:



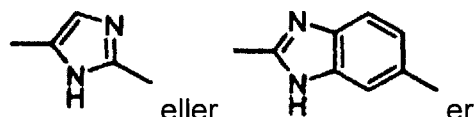
hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og

- 15 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,

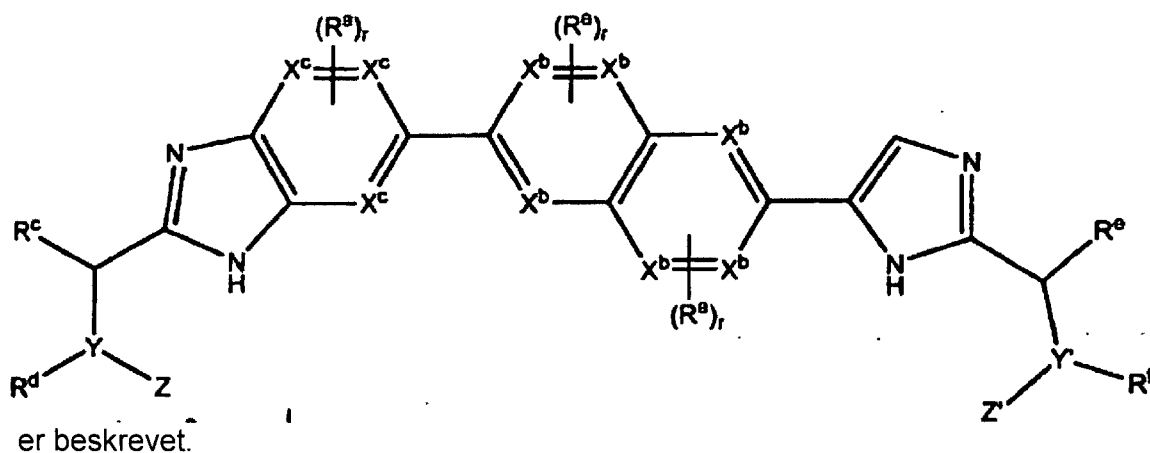
alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet. Forbindelser med formel IIIe av oppfinnelsen er omfattet i formel IIIe

- [0252] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIc, så vel
5 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0253] Forbindelser av formel IIIc hvor A' er
beskrevet.



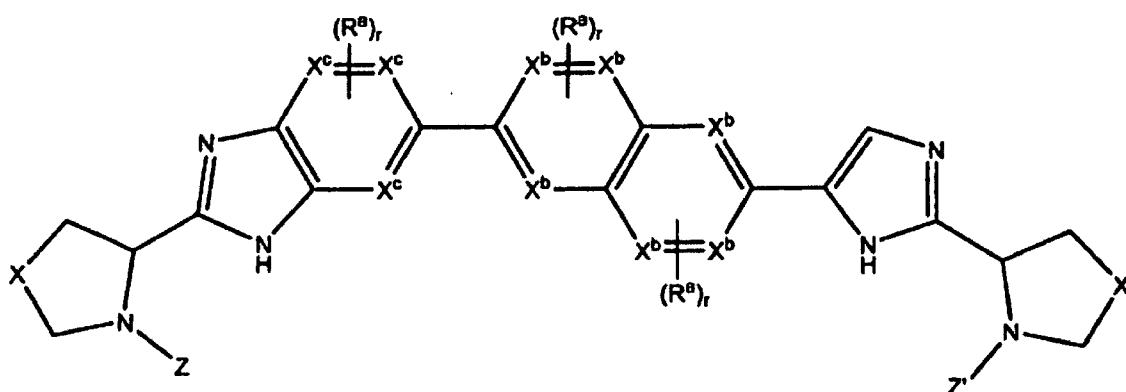
- 10 [0254] Forbindelser av formel IIId



- 15 [0255] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIId, så vel
som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0256] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har formel IIIe:

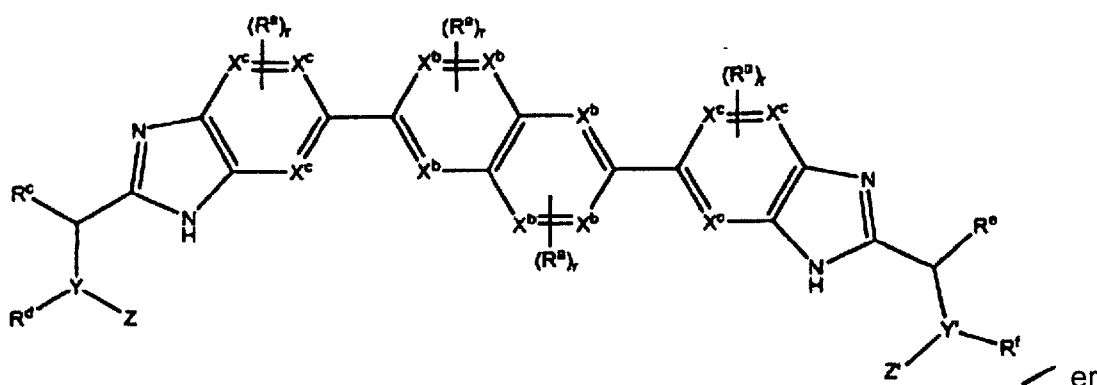
87



- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1.2}- og -
 5 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

- [0257]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter
 10 farmasøytisk akseptable salter av IIIe, så vel som en optisk ren enantiomer,
 racemat eller diastereomer blanding derav.

[0258] Forbindelser av formel IIIf:



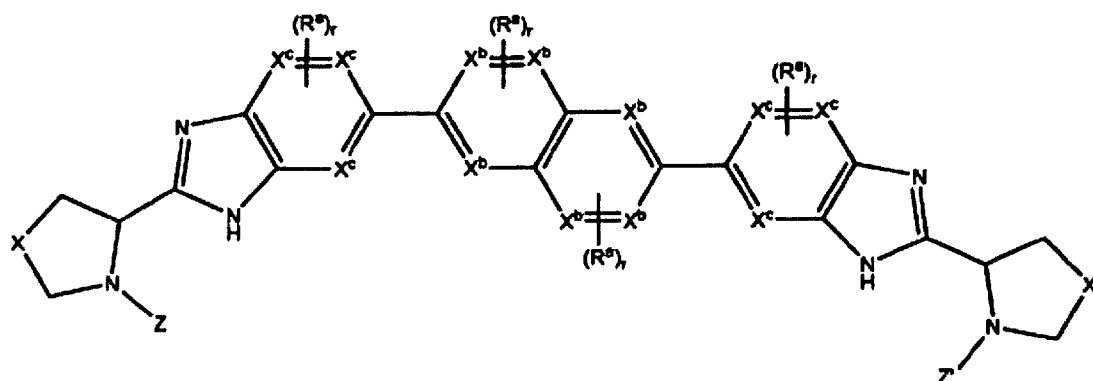
15

beskrevet.

- [0259]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIf, så vel
 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

20

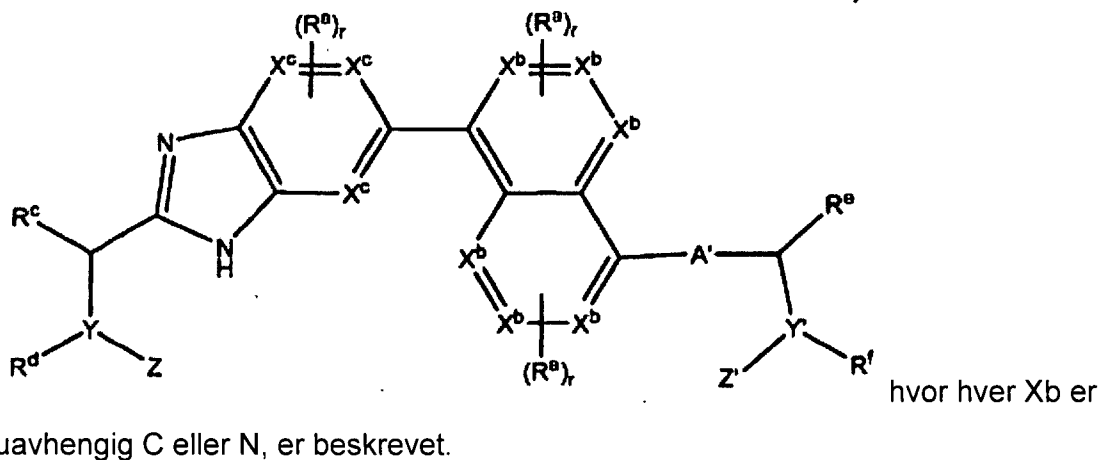
[0260] Forbindelser av formel IIIg:



- 5 hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})_{1,2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1,2}-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 10 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

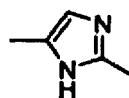
[0261] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIg, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

- 15 [0262] Forbindelser av formel II le:

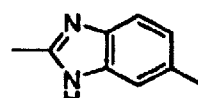


[0263] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIh, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0264] Forbindelser av formel II lh hvor A' er



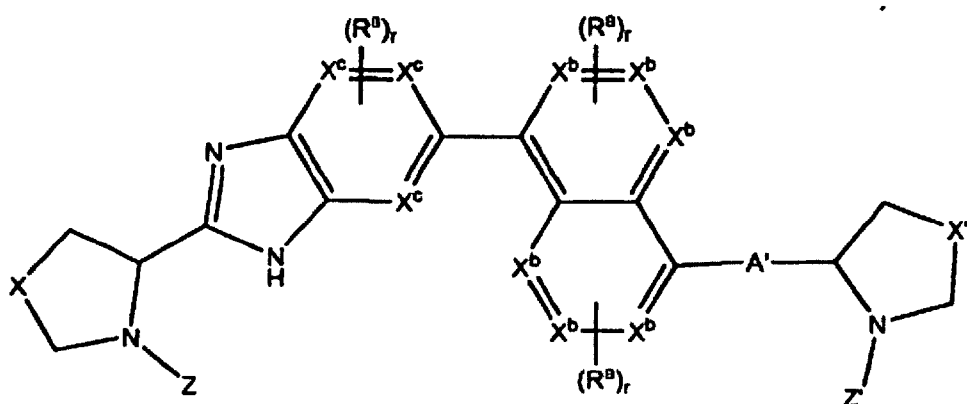
eller



.er

5 beskrevet

[0265] Forbindeler av formel II li:



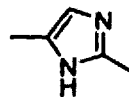
hvor X

10 og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)]₂- og -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

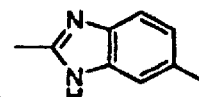
15

[0266] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIi, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0267] Forbindelser av formel IIIi hvor A' er



eller

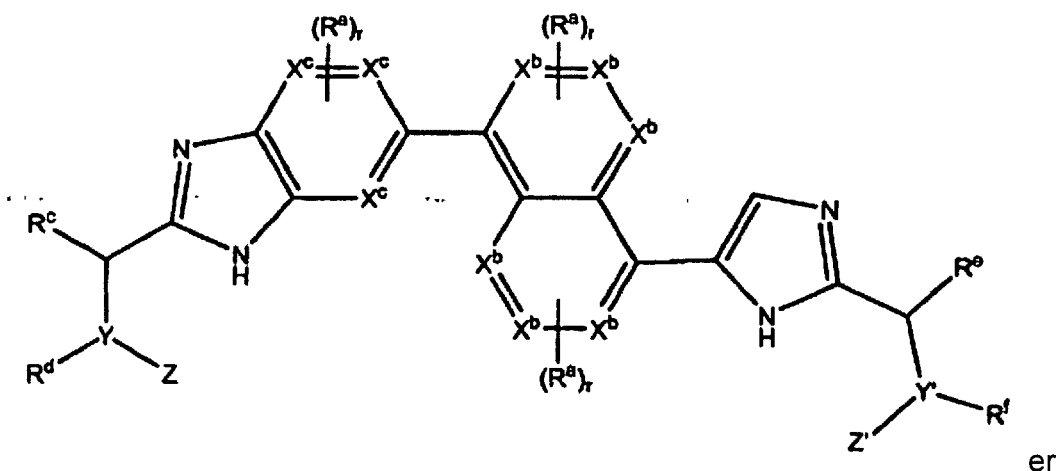


.er

20 beskrevet.

[0268] Forbindeler av formel II lj:

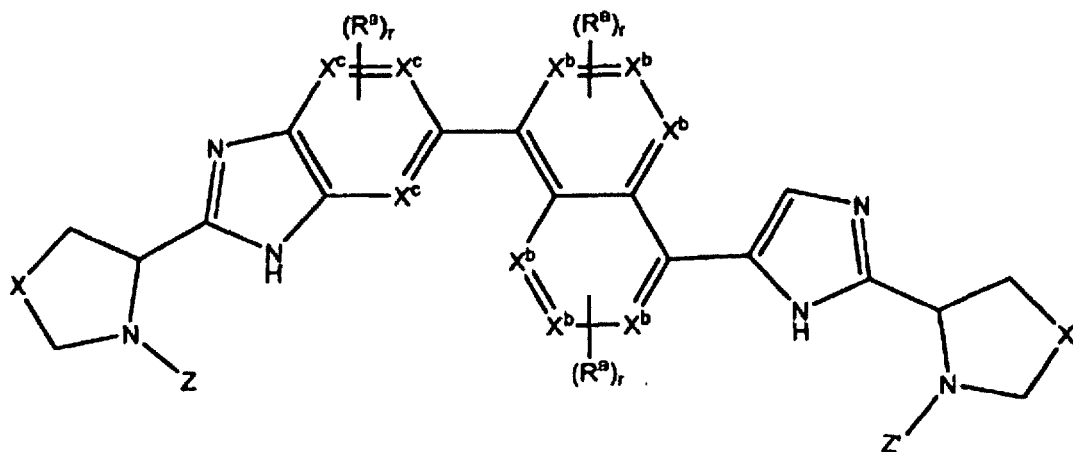
90



beskrevet.

- [0269]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIj, så vel
 5 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0270] Forbindeler av formel II lk:

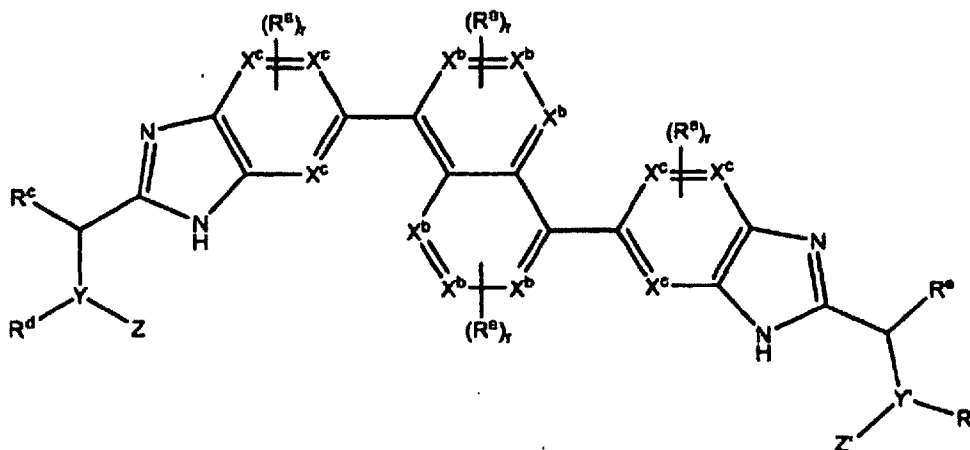


- 10 hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-
 , -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)_{1_2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)_{3_2}- og -
 CH₂N(RI)-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl.

15

- [0271]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIk, så vel
 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0272] Forbindelser av formel IIII:

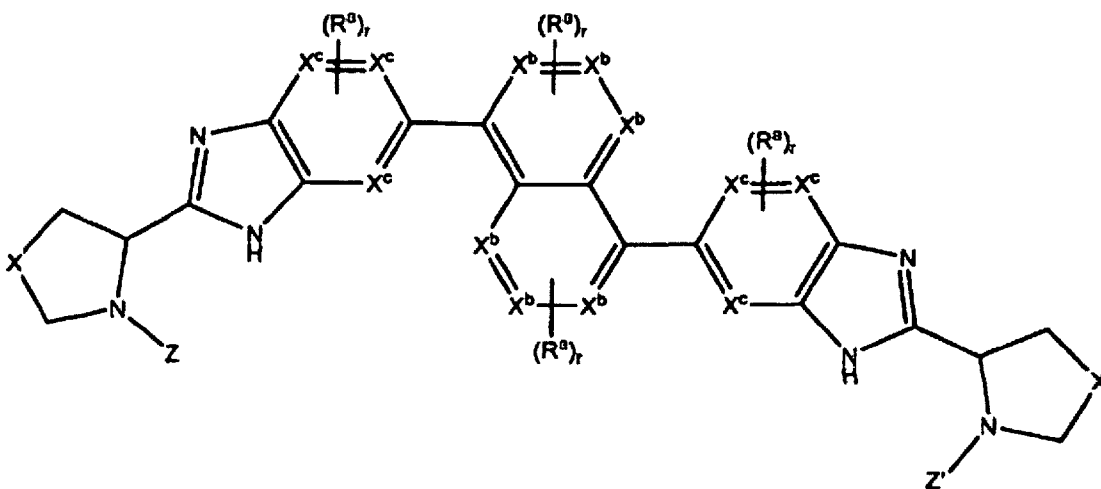


5

[0273] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIII, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0274] Forbindelser av formel IIIIm:

10

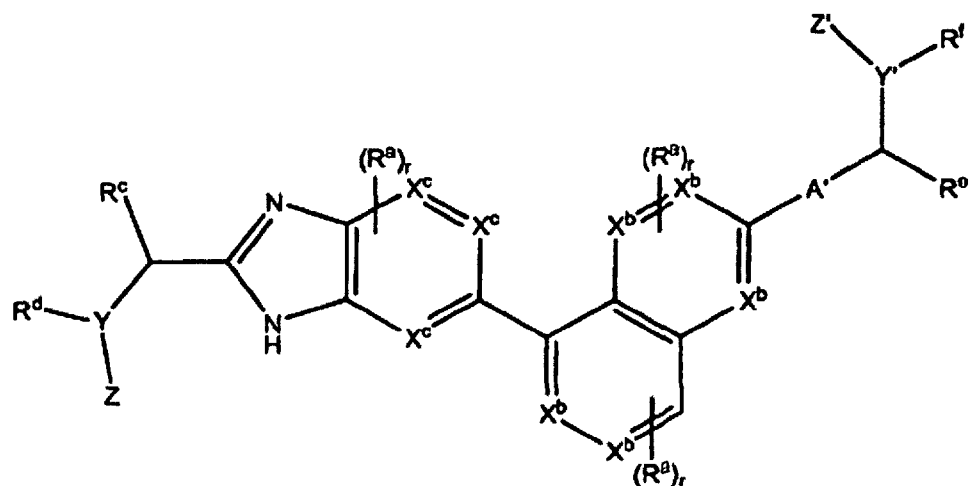


hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CHT-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)_{1.2}- og

15 CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

[0275] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av III m, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

5 **[0276]** Forbindelser av formel III n:

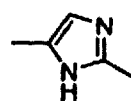


hvor

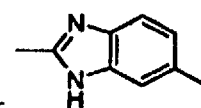
hver X_b er uavhengig C eller N, er beskrevet.

10 **[0277]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av III n, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0278] Forbindelser av formel III n hvor A' er



eller

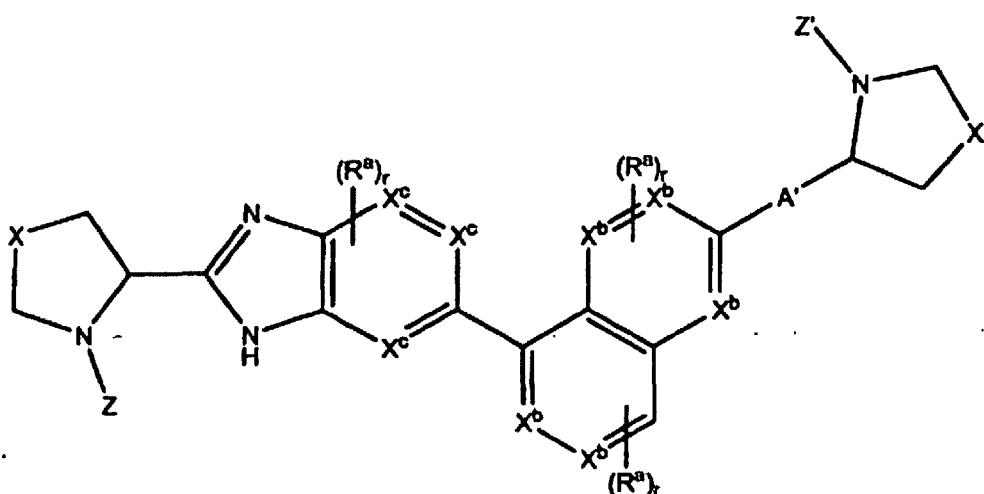


. er

beskrevet.

15

[0279] Forbindelser av formel III o:



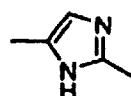
hvor X

er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -S-, -S(0)₁₋₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)_{1.2}- og -CH₂N(RI)-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

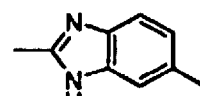
[0280] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIlo, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

10

[0281] Forbindelser av formel IIIo hvor A' er



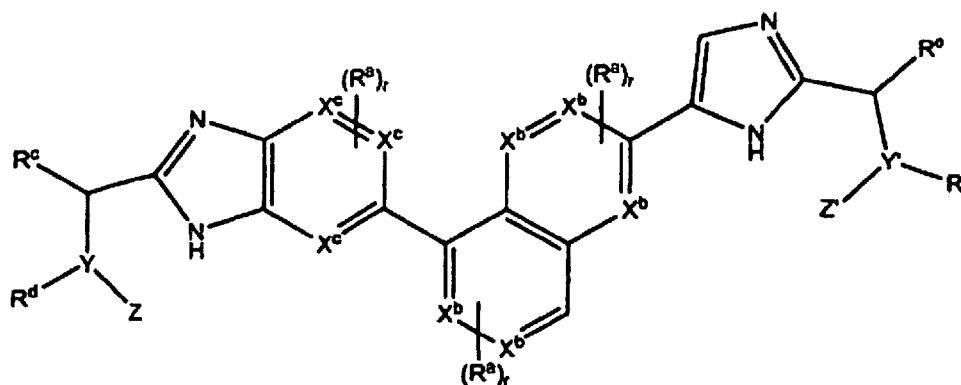
eller



. er

[0282] Forbindelser av formel IIIp:

15

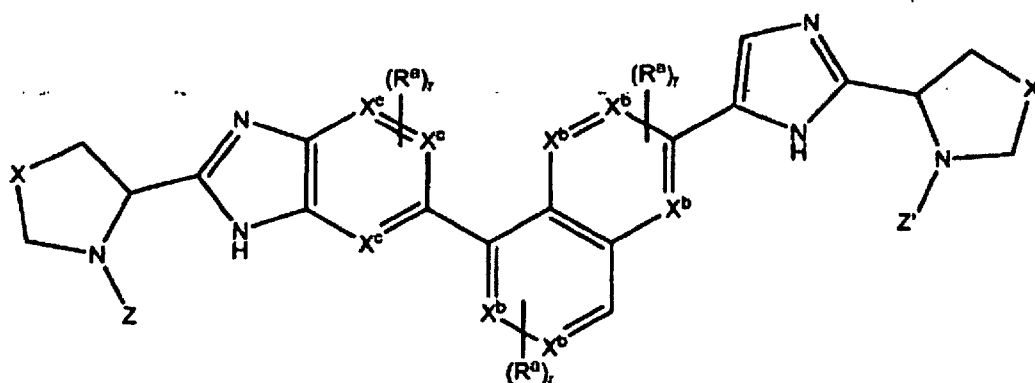


• er

beskrevet.

[0283] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIp, så vel
 5 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0094] Forbindelser av formel IIIq:

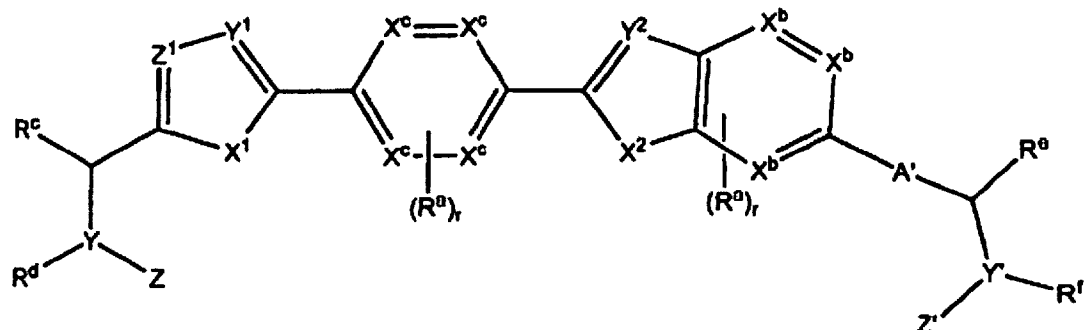


hvor

10 X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding,
 –CH₂–, –CH₂–CH₂–, –CH=CH–, –S–, –S(0)1_2–, –CH₂O–, –CH₂S–, –
 CH₂S(0)1_2– og –CH₂N(RI)–, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av
 hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl,
 heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er
 15 beskrevet.

[0285] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IIIq, så vel
 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

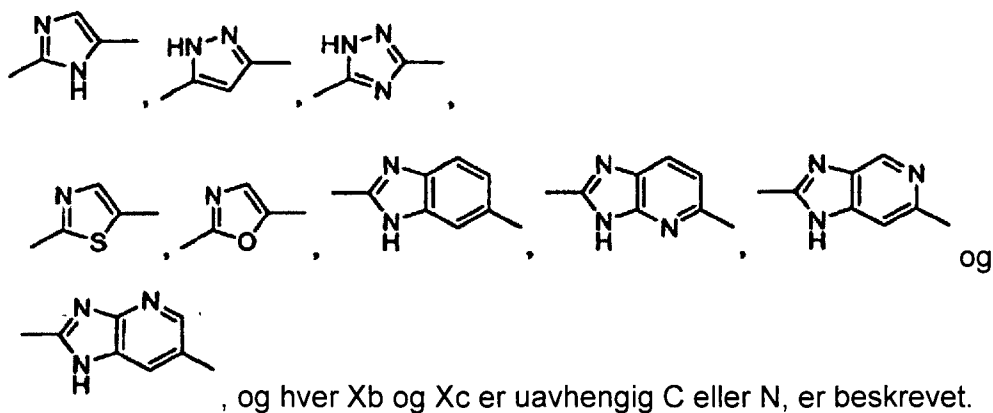
[0286] Forbindelser av formel IV:



hvor:

5

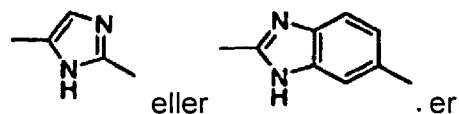
A' er valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,



10

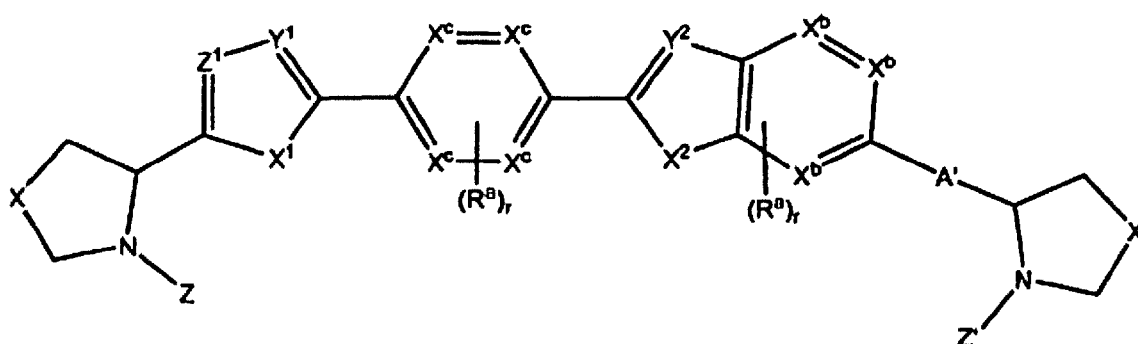
[0287] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IV, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0288] Forbindelser av formel IV hvor A' er



15 beskrevet

[0068] Forbindelser av formel IVa:

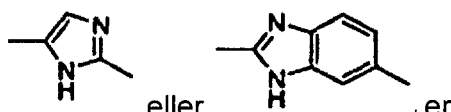


hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_{112}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(0)_{1.2}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-$

5 CH₂S(O)_{1.2}- og -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

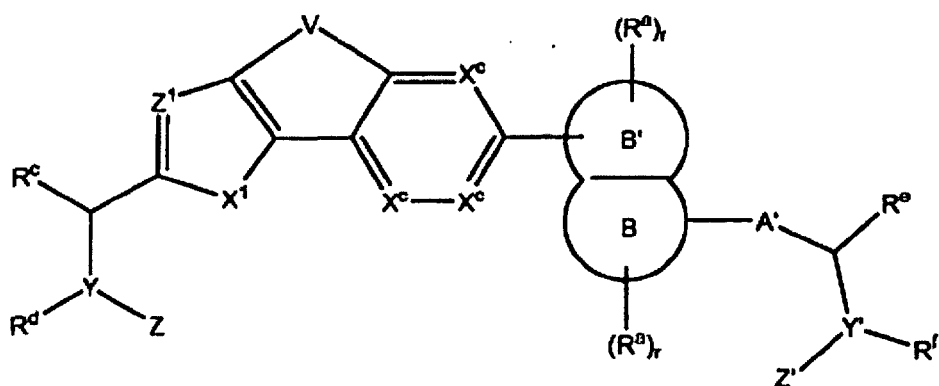
[0290] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av IVa, så vel

10 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.



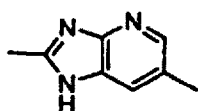
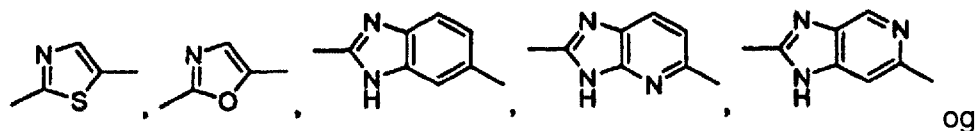
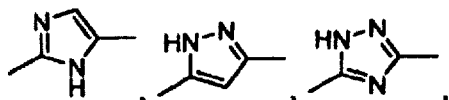
[0291] Forbindelser av formel IVa hvor A' er beskrevet.

15 **[0292]** Forbindelser av formel V:



hvor:

A' er valgt fra gruppen bestående av en enkeltbinding,

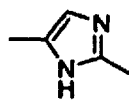


og hver X^c er uavhengig C eller N, med det forbehold at ikke mer

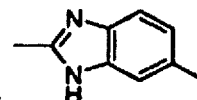
5 enn to X^c er N, er beskrevet.

[0293] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av V, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

10 **[0294]** Forbindelser av formel V hvor A' er

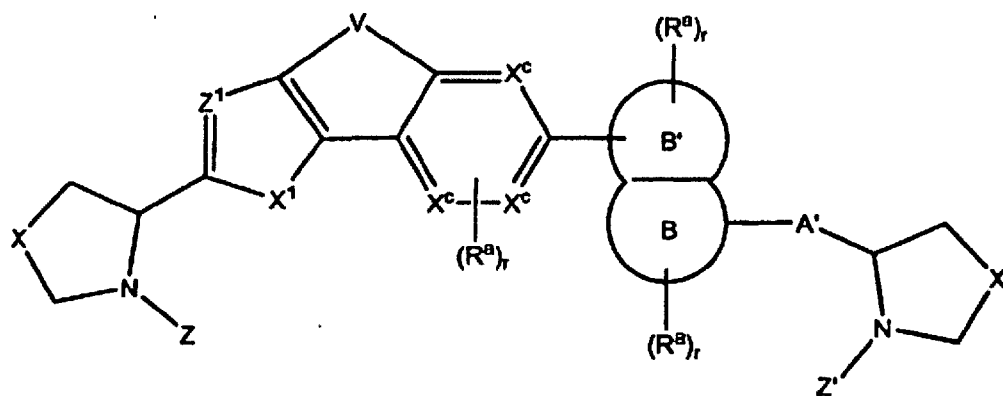


eller



. er

[0295] Forbindelser av formel Va:



15

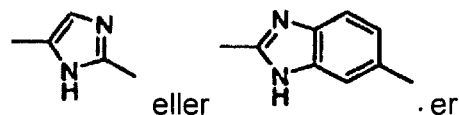
hvor X

og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)_{1.2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)_{1.2}- og CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8

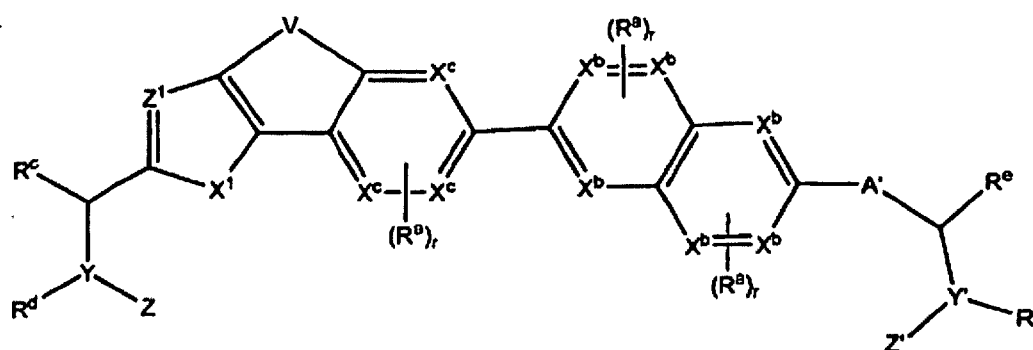
heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

- [0296]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Va, så vel
5 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0297] Forbindelser av formel Va hvor A' er
beskrevet.



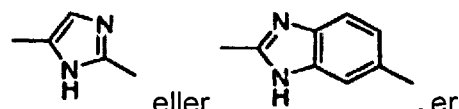
- 10 **[0298]** Forbindelser av formel Vb:



hvor hver X^b er uavhengig C eller N, er beskrevet.

- 15 **[0299]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Vb, så vel
som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

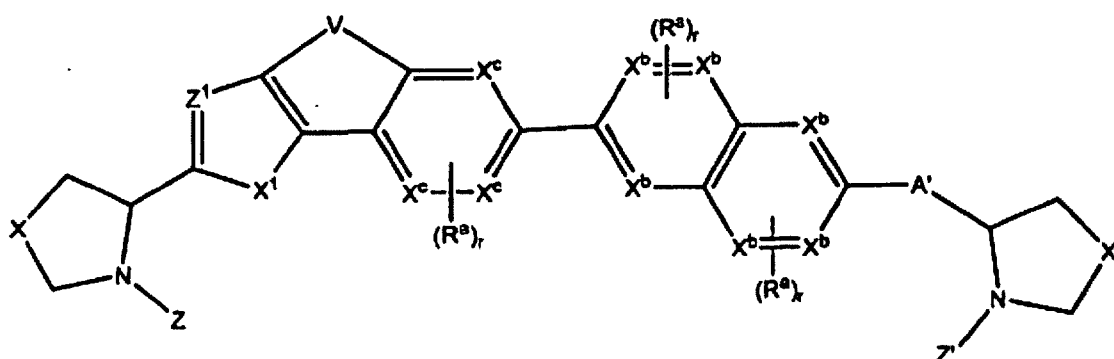
[0300] Forbindelser av formel Va hvor A' er
beskrevet.



20

[0301] Forbindelser av formel Vc:

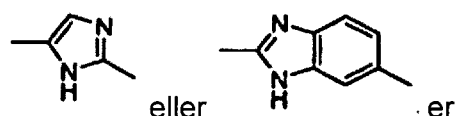
99



- hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-,
 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(O)_{1,2}-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)_{1,2}- og -
 5 CH₂N(RI)-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1
 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl,
 alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl, er beskrevet.

- [0302]** Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Vc, så vel
 10 som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

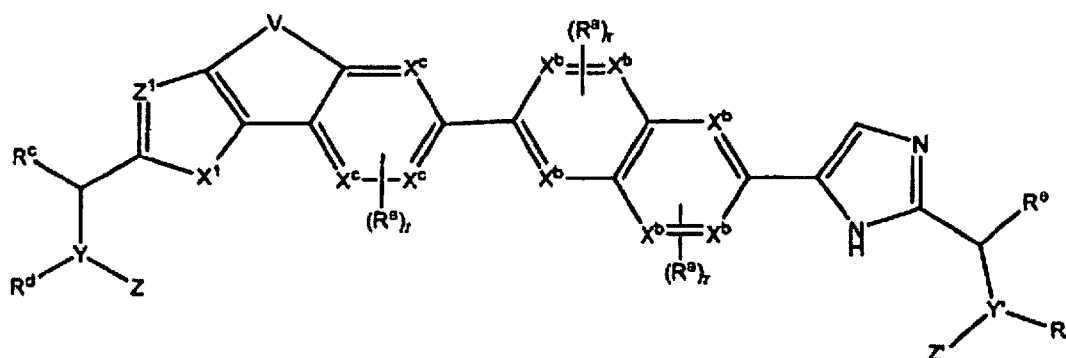
- [0303]** Forbindelser av formel Vc hvor A' er



eller . er

beskrevet.

- 15 **[0304]** Forbindelser av formel Vd:

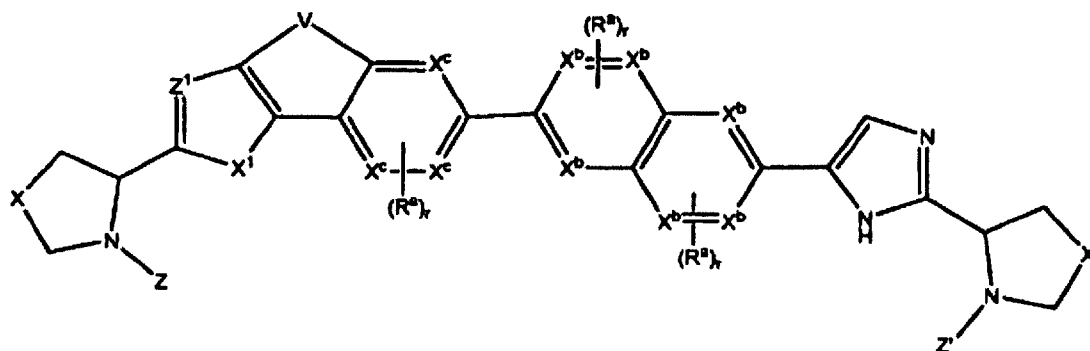


er beskrevet.

[0305] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Vd, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0306] Forbindelser av formel Ve:

5



hvor X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_1\text{O}_2-$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{11})-$, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl er beskrevet.

[0307] Forbindelsene innbefatter farmasøytisk akseptable salter av Ve, så vel som en optisk ren enantiomer, racemat eller diastereomer blanding derav.

[0308] I utførelsesformen av oppfinnelsen, i enhver forbindelse, er Rc, Rd, Re og Rf hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av: hydrogen, C1 til C8 alkyl og C1 til C8 heteroalkyl, hvor,

20

hver heteroatom, hvis til stede, er uavhengig N, O eller S,

R' og Rd er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel, og

25

Re og Rf er eventuelt sammenføyet til å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

[0309] I aspektet av utførelsesformen, er Rc og Rd eller Re og Rf sammenføyet for å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

5

[0310] I aspektet av utførelsesformen, er både Rc og Rd og Re og Rf sammenføyet for å danne en 4- til 8-leddet heterosykel som eventuelt er festet til en annen 3- til 6-leddet heterosykel.

10 **[0311]** I utførelsesformen av oppfinnelsen, er hver Ra, hvis til stede, uavhengig - CN, -OCHF₂, -OCF₃, -CF₃ eller -F.

[0312] I utførelsesformen av oppfinnelsen, hvis til stede, er en av Y og Y' N.

15 **[0313]** I utførelsesformen av oppfinnelsen, er både Y og Y' N.

[0314] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er Z og Z' i en hvilken som helst av de foregående aspekter hver 1-3 aminosyrer.

20 **[0315]** I aspektet av utførelsesformen, er aminosyrene i D-konfigurasjon.

[0316] I utførelsesformen av oppfinnelsen, er Z og Z' i ethvert av de foregående aspektene hver valgt uavhengig fra gruppen bestående av -[U-(CR42)t-NR5-(CR42)du-U-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8, -U-(CR42)r-R8 og -[U-(CR42),-

25 NR54CR42h•]u-U-(CR42)t-0-(CR42)t-R8.

[0317] I aspektet av utførelsesformen, er både Z og Z' -[U-(CR42)t-NR5-(CR42)tb-U-(CR42),-NR7-(CR42)t-R8.

30 **[0318]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)r-NR5-(CR42)t-U(CR42)r-NR7-(CR42)t-R8.

[0319] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8.

[0320] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -[C(0)-(CR42)r-NR5-(CR42)t]uU--(CR42)t-NR7--(CR42)t-R8.

- 5 **[0321]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-N12.4CR42)t-U-(CR42)t-NR7-(CR42)r-R8.

[0322] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -[C(0)-(CR42)t-NR5-(CR42)tb-C(0)-(CR42)t-NR7-(CR42)t-R8.

10

[0323] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-NR5-(CR42)t-C(0)-(CR42)e-NR7-(CR42)r-R8.

- [0324]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-NR7-(CR42)r-R8.
- 15

[0325] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42).-NR7-(CR42).-C(0)-R81.

- 20 **[0326]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42).-NR7-C(0)-R81.

[0327] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)a-NR7-(CR42),--C(0)-0-R81.

25

[0328] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z'-C(0)-(CR42).--NR7-C(0)-0-R81.

- [0329]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -u--(cR42),-R8.
- 30

[0326] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)r-R8.

[0331] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -[U-(CR42)(--NR5--(CR42)tb-U-(CR42)t-O-(CR42)t-R8.

[0332] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)r-
5 NR5-(CR42)r-U--(CR42)r-O-(CR42)c-R8.

[0333] I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -C(0)-(CR42)t-NR5-(CR42)r-C(0)-(CR42)L-O-(CR42)t-R8.

10 **[0334]** I aspektet av utførelsesformen, er én eller begge av Z og Z' -U-(CR42)r-O-(CR42)t-R8.

Generell syntese

15 **[0335]** De etterfølgende skjemaer er eksempler på noen av de syntetiske ruter som brukes for fremstilling av forbindelsene og deres analoger som er inkludert i denne oppfinnelsen. Fagkyndige på området vil forstå at alternative ruter kan også anvendes for å nå de samme og likt fungerende mellomprodukter og målmolekyler. Alternative reagenser for en gitt transformasjon er også mulig.

20

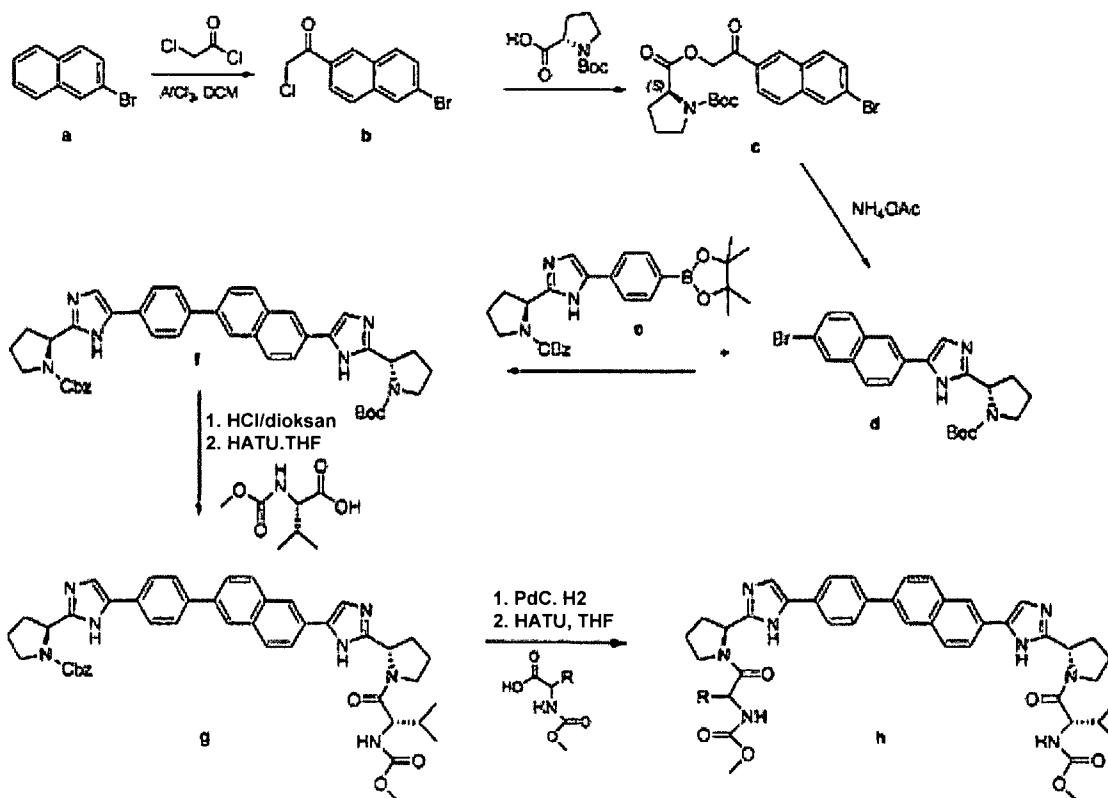
[0336] Følgende forkortelser er brukt gjennom denne søknaden:

AcN	Acetonitril
aq	Vannholdig
Bn	Benzyl
BnOH	Benzylalkohol
Boc	<i>T</i> -butoksykarbonyl
DCE	Dikloreten
DCM	Diklorometan
DIEA (DIPEA)	Diisopropyletylamin
DMA	<i>N,N</i> -dimetylacetamid
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxyd
DMTMM	4-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorfoliniumklorid
DPPA	Difenylfosforylazid
DTT	Ditiotreitol
EDC	Etylkarbodiimidhydroklorid
EDC1	1-etyl-3-[3-(dimetylamino)-propyl]carbodiimidhydroklorid
EDTA	Etylendiamintetraeddiksyre
ESI	Elektrosprayionisering
Et3N, TEA	Trietylamin
EtOAc, EtAc	Etylacetat
EtOH	Etanol
g	Gram
h	Time(r)
HBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluronium heksafluorfosfat
HOBt	1-hydroksybenzotriazol
IC ₅₀	Konsentrasjonen av en hemmer som forårsaker en 50 % reduksjon i en målt aktivitet
LAH	Litiumaluminiumhydrid
LDA	Litium di-isopropylamid
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
Mel	Metyljodid
MeOH	Metanol
min	Minutt(er)
mmol	Millimol
NMM	4-metylmorfolin
NMP	N-metylpyrrolidinon
PG	Beskyttende gruppe
PTT	Fenyl trimethyl tribromid

Py	Pyridin
rt	Romtemperatur
TEA	Trietylamin
Tf	Trifluormetansulfonat
TFA	Trifluoreddiksyre
TFAA	Trifluoreddiksyreanhydrid
THE	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography

- [0337]** Reagenser og løsningsmidler som brukes under kan skaffes fra kommersielle kilder som Aldrich Chemical Co (Milwaukee, Wisconsin, USA). ¹H-NMR-spektra ble opptatt på et Bruker 400 MHz og 500 MHz NMR-spektrometer.
- 5 Signifikante topper er tabulert i rekkefølgen: multiplisitet (s, singlett, d, dublett, t, triplett, q, kvartett, m, multipllett, br s, bred singlett), koplingskonstant(er) i Hertz (Hz) og antallet protoner. Elektrospray sprayionisering (ESI) massespektrometrianalyse ble utført på et Hewlett-Packard 1100 MSD elektrospray massespektrometer med HP1 100 HPLC for prøvelevering.
- 10 Massespektrometriresultatene er angitt som forholdet mellom massen over ladning, etterfulgt av det relative overskuddet av hvert ion (i parenteser), eller en enkelt m/z-verdi for M+H (eller, som nevnt, M-H) -ionet som inneholder de vanligste atomisotopene. Isotopmønstre tilsvarer den forventede formelen i alle tilfeller. Normalt ble analytten oppløst i metanol ved 0,1 mg/mL og 5 mikroliter ble
- 15 infundert med leveringsløsemiddel inn i massespektrometeret, som skannet fra 100 til 1500 dalton. Alle forbindelser kan bli analysert i den positive ESI-modusen ved bruk av en acetonitril/H₂O-gradient (10 % - 90 %) acetonitril i H₂O med 0,1 % maursyre som leveringsløsemiddel. Forbindelsene fremskaffet nedenfor kan også bli analysert i negativ ESI-modus ved anvendelse av 2 mM NH₄OAc i
- 20 acetonitril/H₂O som leveringsløsemiddel. Enantiomerisk renhet ble bestemt ved anvendelse av et Hewlett-Packard serie 1050 system utstyrt med en chiral HPLC-kolonne (ChiralPak AD, 4,6 mm x 150 mm) og isokratisk eluering med 5:95 isopropanol-heksan som mobil fase.
- 25 **[0338]** Forbindelsene ble navnsatt ved hjelp ChemDraw-programmet fra Cambridge Soft Inc.



Skjema 1-1

Referanse EKSEMPEL 1 - Syntese av forbindelser med formelen II c:

5

[0339] Skjema 1-1 beskriver utarbeidelse av mål-molekyler og deres analoger med symmetriske og usymmetriske funksjonaliserte ender.

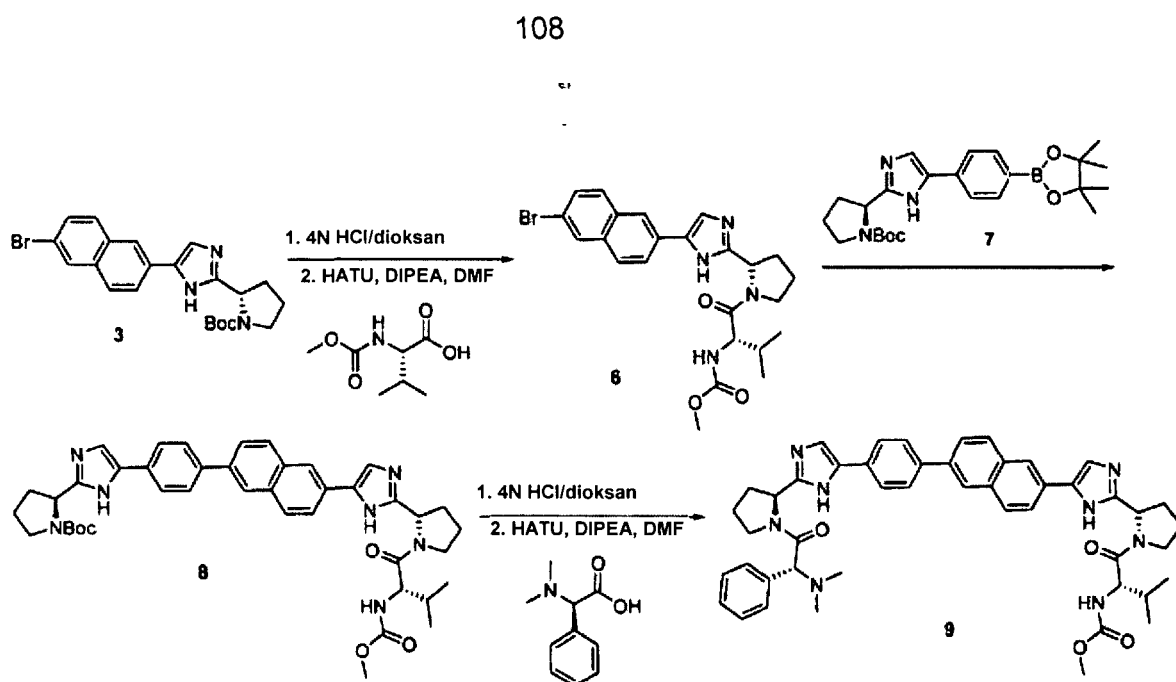
[0340] Trinn a. Til en oppløsning av 2-bromnaftan ble det tilsatt en (62,0 g, 300 mmol) i DCM (1 L) $AlCl_3$ (44,0 g, 330 mmol) og 2-kloracetylklorid (34,0 g, 330 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 h og deretter tilsatt H_2O (500 mL) og ekstrahert. Det organiske laget ble vasket med H_2O , tørket over vannfri Na_2SO_4 , inndampet under redusert trykk for å gi 80 g råprodukt, som ble rensed ved re-krystallisering fra 10 % EtOAc heksan (v/v) for å gi b (28 g, 36 % utbytte) som et hvitt faststoff: NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H) ppm; LCMS (ESI) m/z 282.9 (M + H)⁺.

[0341] Trinn b. Til en oppløsning av b (28,0 g, 100 mmol) i DCM (500 mL) ble det tilsatt N-Boc-L-Pro-OH (24,7 g, 115 mmol) og Et₃N (70,0 mL, 500 mmol), og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble konsentrert under
5 redusert trykk for å gi urent c som ble benyttet for det neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) *m/z* 462.1 (M + H)⁺.

[0342] Trinn c.. Til en oppløsning av c (46,0 g, 100 mmol) i toluen (500 mL) ble det tilsatt NH₄OAc (77 g, 1,0 mol), og blandingen ble omrørt ved 110 °C over
10 natten, og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc 1:1 (v/v)) for å gi D (30 g, 68 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z* 442.1 (M + H)⁺.

[0343] Trinn d. Til en oppløsning av d (10,0 g, 23,0 mmol) i vannfri DME (200
15 mL) og lik molar av boronat e ble det tilsatt PPh₃ (1,2 g, 4,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,6 g, 2,3 mmol) og 2,0 M Na₂CO₃-løsning. Blandingen ble refluksert under argon over natten. Det organiske løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og resten ble behandlet med H₂O, ekstrahert med EtOAc (2 x 200 mL). Den
20 kombinerte organiske fasen ble tørket, filtrert og konsentrert i vakuum for å gi en rest, som ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleter/EtOAc 3:1 (v/v)) for å gi f (10 g, 96 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 709.3 (M+H)⁺.

[0344] Trinn e. Til en omrørt løsning av f (150 mg, 0,29 mmol) i dioksan (3 mL)
25 ble det tilsatt 4,0 N HCl i dioksan (3 mL) dråpevis. Blandingen ble rørt ved rt i 4 h, og deretter konsentrert for å gi et gulaktig fast stoff (134 mg), som ble anvendt direkte for neste trinn. Resten (134 mg, 0,290 mmol) ble suspendert i (5 mL) og DIPEA (0,32 mL) ble tilsatt og etterfulgt ved tilsetning av N-metoksykarbonyl-L-Val-OH (151 mg, 0,860 mmol). Etter omrøring i 15 min, HATU (328 mg, 0,860
30 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved rt i ytterligere 2 h og deretter konsentrert. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å oppnå g (40 mg, 19 % utbytte).



Skjema 1-2

[0345] Trinn a. Med henvisning til skjema 1-2, ble det til en løsning av forbindelse 3 (2,0 g, 4,5 mmol) i dioksan (25 mL) tilsatt 4,0 N HCl i dioksan (25 mL). Etter omrøring ved rt i 4 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket i *vakuum* for å gi et gulaktig faststoff (2,1 g), som ble anvendt direkte for neste trinn uten ytterligere rensing.

[0346] Trinn b. Til resten fra trinn a (4,5 mmol) ble det tilsatt DMF (25 mL), etterfulgt av tilsetning av DIPEA (3,7 mL, 22,5 mmol) og N-metyl-karbamat-L-valin (945 mg, 5,4 mmol). Etter omrøring ved rt i 15 min, ble reaksjonsblandingen langsomt tilsatt til H₂O (400 mL). Et utfelt hvitt fast stoff ble filtrert og tørket for å gi forbindelse 6 (2,2 g, 98 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 499.1 (M+H)⁺.

15 **[0347] Trinn c.** Til en blanding av forbindelse 6 (800 mg, 1,6 mmol), forbindelse 7 (718 mg, 1,6 mmol) og NaHCO₃ (480 mg, 5,7 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (15 mL) og H₂O (5 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (59 mg, 0,08 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fordelt mellom 20 % metanol/CHC13 (100 mL) og H₂O (100 mL). Den organiske fasen ble separert og den vannholdige fasen ble ekstrahert med 20 % metanol/CHC13 (100 mL) på nytt. Den kombinerte organiske

fasen ble følgelig vasket med saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc 15:1 (v/v)) for å gi forbindelse 8 (1,0 g, 85 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 732.4 (M+H)⁺.

5

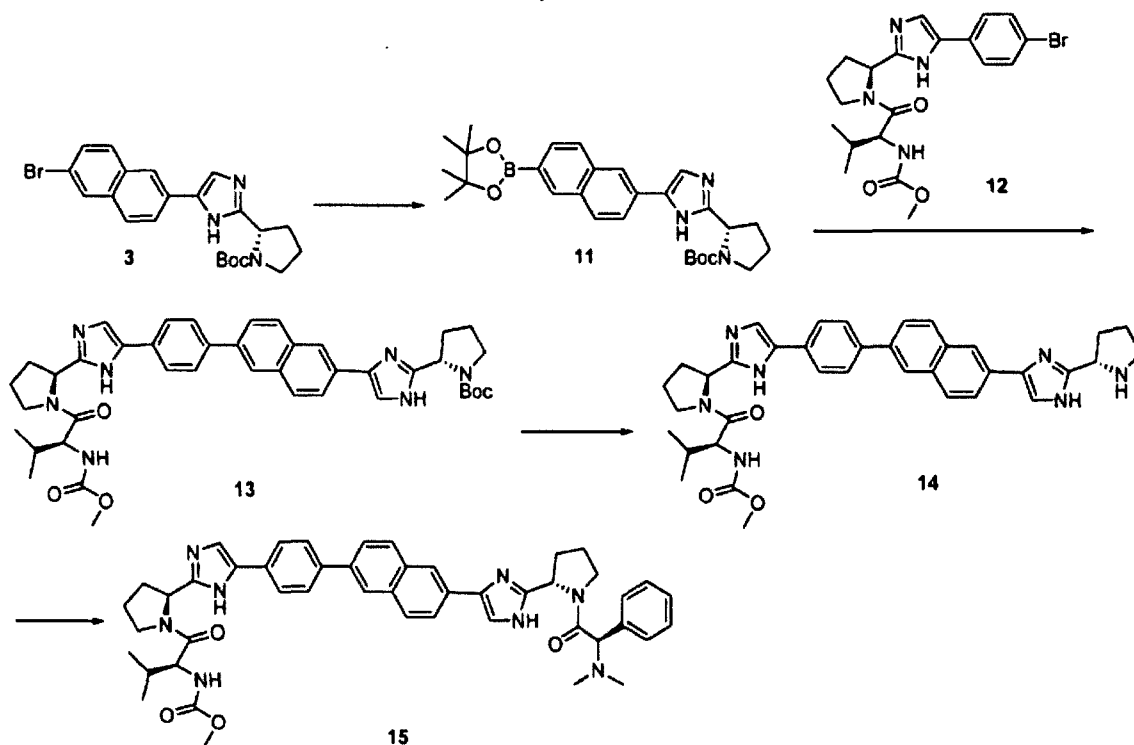
[0348] Trinn d. Til en løsning av forbindelse 8 (200 mg, 0,27 mmol) i dioksan (3,0 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (3,0 mL). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi et HCl-salt i kvantitativt utbytte, som ble anvendt direkte for neste trinn uten ytterligere rensing.

10

[0349] Trinn e. Til en oppløsning av saltet (0,27 mmol) i DMF (5,0 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,47 mL, 2,7 mmol), etterfulgt av tilsetning av N,N-dimetyl-D-fenylglycin (59 mg, 0,33 mmol) og HATO (125 mg, 0,33 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble vasket suksessivt med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 9. LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 (M+H)⁺.

15

110



Skjema 1-3

[0350] Trinn a. Til en blanding av forbindelse 3 (3,2 g, 7,2 mmol) ble det tilsatt bis(pinakolato)diboron (3,86 g, 15,2 mmol) og KOAc (1,85 g, 18,8 mmol) i 1,4-dioksan (100 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (440 mg, 0,6 mmol). Etter omrøring ved 80 °C i 3 h under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 11 (2,8 g, 80% utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 490.3 (M+H)⁺.

10

[0351] Trinn b. Til en blanding av forbindelse 11 (626 mg, 1,27 mmol), forbindelse 12 (570 mg, 1,27 mmol) og NaHCO₃ (420 mg, 4,99 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og H₂O (10 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (139 mg, 0,19 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fordelt mellom 20 % metanol/CHCl₃ (100 mL) og H₂O (100 mL). Den vannholdige fasen ble ekstrahert med 20 % methanol/CHCl₃ (100 mL) på nytt. Den kombinerte organiske fasen ble følgelig vasket med saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten

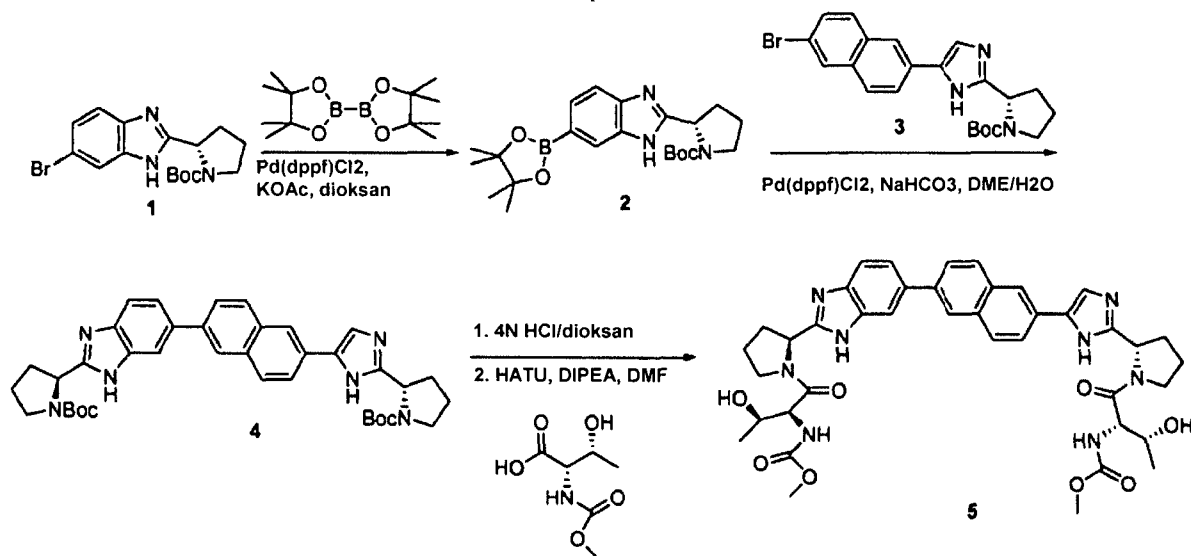
15

ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 13 (635 mg, 68 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 732.4 (M+H)+.

- 5 **[0352] Trinn c.** Til en løsning av forbindelse 13 (200 mg, 0,27 mmol) i dioksan (3,0 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (3,0 mL). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi HCl-saltet forbindelse 14 i kvantitativt utbytte, som ble anvendt direkte for neste trinn uten ytterligere rensing.

10

- [0353] Trinn d.** Til en oppløsning av saltet (0,27 mmol) i DMF (5,0 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,47 mL, 2,7 mmol), etterfulgt av tilsetning av N,N-dimetyl-D-fenyl-glycin (59 mg, 0,33 mmol) og HATU (125 mg, 0,33 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble
15 deretter vasket med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 15. LC-MS (ESI): m/z 793.4 (M+H)+.



Skjema 2-1

20

EKSEMPEL 2 - Syntese av forbindelser med formelen Me

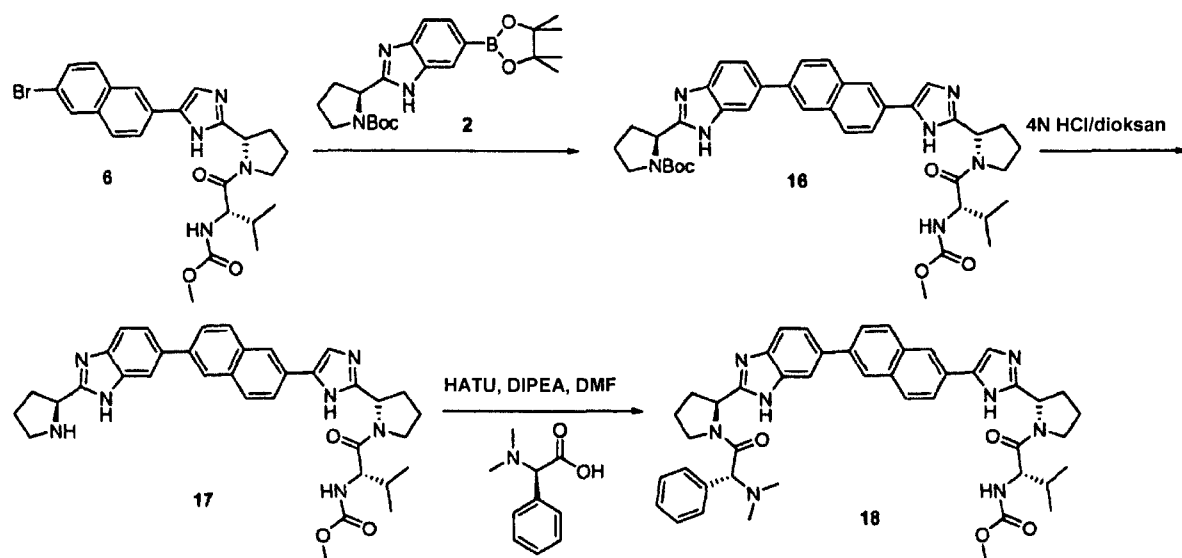
[0354] Trinn a. Med referanse til skjema 2-1, ble det til en blanding av forbindelse 1 (5,05 g, 13,8 mmol), bis(pinakolato)diboron (7,1 g, 27,9 mmol) og KOAc (3,2 g, 32,5 mmol) i 1,4-dioksan (100 mL) tilsatt Pd(dppf)C12 (400 mg, 0,5 mmol). Etter
5 omrøring ved 80 °C i 3 h under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 2 (3,0 g, 53% utbytte) som et grått, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 414.2 (M+H)⁺.

10 **[0355] Trinn b.** Til en blanding av forbindelse 2 (522 mg, 1,26 mmol), forbindelse 3 (500 mg, 1,13 mmol) og NaHCO₃ (333 mg, 3,96 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og H₂O (10 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (74 mg, 0,1 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fordelt mellom 20 % metanol/CHC13 (100 mL) og H₂O
15 (100 mL). Den organiske fasen ble separert og den vannholdige fasen ble ekstrahert med 20 % metanol/CHC13 (100 mL) på nytt. Den kombinerte organiske fasen ble følgelig vasket med saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 50:1 (v/v)) for å gi forbindelse 4 (450 mg, 55 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-
20 MS (ESI): *m/z* 649.3 (M+H)⁺.

[0356] Trinn c. Til en løsning av forbindelse 4 (160 mg, 0,25 mmol) i dioksan (2,0 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2,0 mL). Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt i
25 kvantitativt utbytte, som ble anvendt direkte for neste trinn uten ytterligere rensing.

[0357] Trinn d. Til en oppløsning av saltet over (0,25 mmol) i DMF (4,0 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,44 mL, 2,5 mmol), etterfulgt av tilsetning av N-metyl-karbamat-L-treonin (110 mg, 0,62 mmol) og HATU (240 mg, 0,63 mmol). Etter omrøring ved
30 rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble deretter vasket med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 5 som et hvitt pulver. LC-MS (ESI): *m/z* 767.3 (M+H)⁺.

113

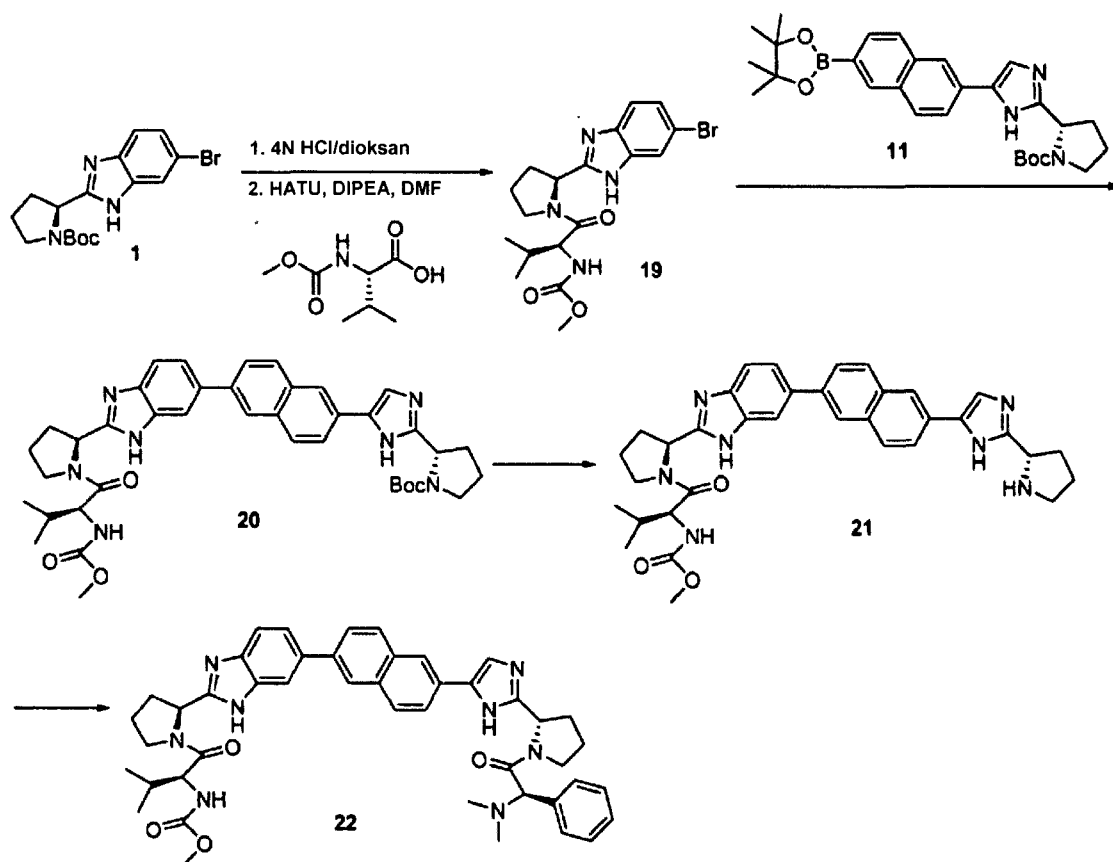


Skjema 2-2

- [0358] Trinn a.** Med henvisning til skjema 2-2, ble det til en blanding av forbindelse 2 (1,16 g, 2,32 mmol), forbindelse 6 (1,40 g, 3,39 mmol) og NaHCO₃ (823 mg, 9,8 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og H₂O (10 mL) tilsatt Pd(dppf)C12 (103 mg, 0,14 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fordelt mellom 20 % metanol/CHCl₃ (150 mL) og H₂O (150 mL). Den vannholdige fasen ble ekstrahert med 20 % methanol/CHCl₃ (150 mL) på nytt. Den kombinerte organiske fasen ble følgelig vasket med saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 1,5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 16 (1,32 g, 80 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 706.4 (M + H)⁺.
- [0359] Trinn b.** Til en løsning av forbindelse 16 (200 mg, 0,28 mmol) i dioksan (3,0 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (3,0 mL). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi HCl-saltet til forbindelse 17 i kvantitativt utbytte, som ble anvendt direkte for neste trinn.
- [0360] Trinn c.** Til en oppløsning av saltet (0,28 mmol) i DMF (5,0 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol), etterfulgt av tilsetning av N,N-dimetyl-D-fenylglycine (61 mg, 0,34 mmol) og HATU (129 mg, 0,34 mmol). Etter omrøring i 1 h ved

rt, ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble deretter vasket med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensert ved prep-HPLC for å gi forbindelse 18. LC-MS (ESI): m/z 767.4 (M+H)⁺.

5



Skjema 2-3

[0361] Trinn a. Med henvisning til skjema 2-3, ble det til en løsning av forbindelse 1 (4,0 g, 10,9 mmol) i dioksan (40 mL) tilsatt 4 N HCl i dioksan (40 mL). Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Residuet ble vasket med DCM, filtrert og tørket *i vakuum* for å gi et hydroklorid-salt i kvantitativt utbytte, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0362] Trinn b. Til en oppløsning av saltet (10,9 mmol) i DMF (30 mL) ble det tilsatt DIPEA (5,8 mL, 33,0 mmol), etterfulgt av tilsetning av N-metoksykarbonyl-L-valin (2,1 g, 12,1 mmol) og HATU (4,6 g, 12,1 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h,

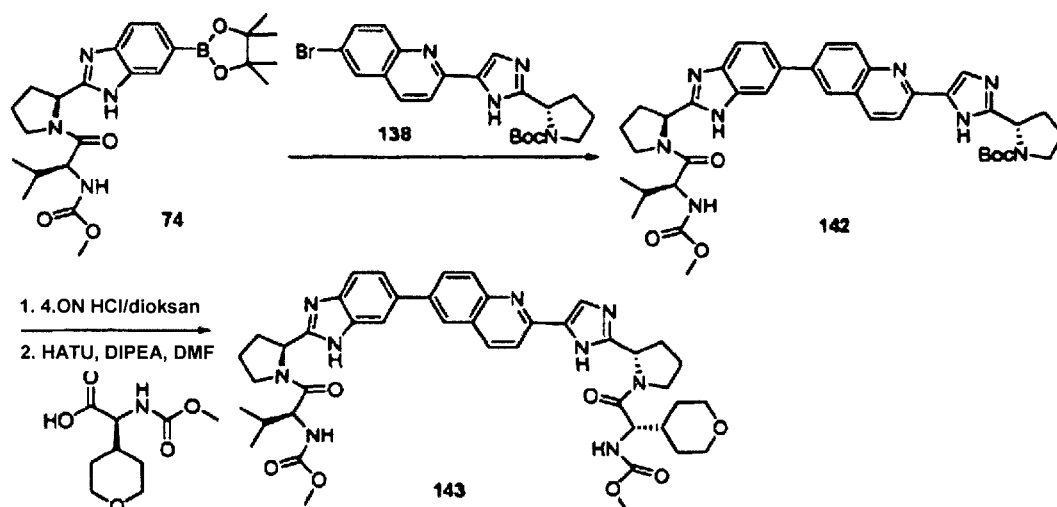
ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble deretter vasket med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/petroleumeter = 4/1 (v/v)) for å gi forbindelse 19 (3,0 g, 65 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 423.1 (M+H)⁺.

[0363] Trinn c. Til en blanding av forbindelse 11 (800 mg, 1,9 mmol), forbindelse 19 (700 mg, 1,7 mmol) og NaHCO₃ (561 mg, 6,6 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (60 mL) og H₂O (20 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (183 mg, 0,25 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble så fordelt mellom 20 % metanol/CHCl₃ (100 mL) og H₂O (100 mL). Den vannholdige fasen ble ekstrahert med 20 % methanol/CHCl₃ (100 mL) på nytt. Den kombinerte organiske fasen ble følgelig vasket med saltvann, tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 20 (600 mg, 52 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 706.4 (M+H)⁺.

[0364] Trinn d. Til en løsning av forbindelse 20 (200 mg, 0,28 mmol) i dioksan (3,0 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (3,0 mL). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi HCl-saltet forbindelse 21 i kvantitativt utbytte, som ble anvendt direkte for neste trinn uten ytterligere rensing.

[0365] Trinn e. Til en oppløsning av forbindelse 21 (0,28 mmol) i DMF (5,0 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol), etterfulgt av N,N-dimetyl-D-fenyl-glycin (64 mg, 0,36 mmol) og HATU (129 mg, 0,34 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen delt mellom H₂O og DCM. Den organiske fasen ble vasket suksessivt med H₂O og saltvann, tørket med vannfritt Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 22. LC-MS (ESI): *m/z* 767.4 (M+H)⁺.

116



Skjema 2-4

[0366] Trinn a. Til en blanding av forbindelse 74 (510 mg, 1,09 mmol), forbindelse 138 (300 mg, 0,68 mmol), NaHCO₃ (228 mg, 2,72 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (20 mL) og H₂O (5 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C₁₂H₂C₁₂ (111 mg, 0,140 mmol). Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL) og H₂O (25 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensert ved silikagel-

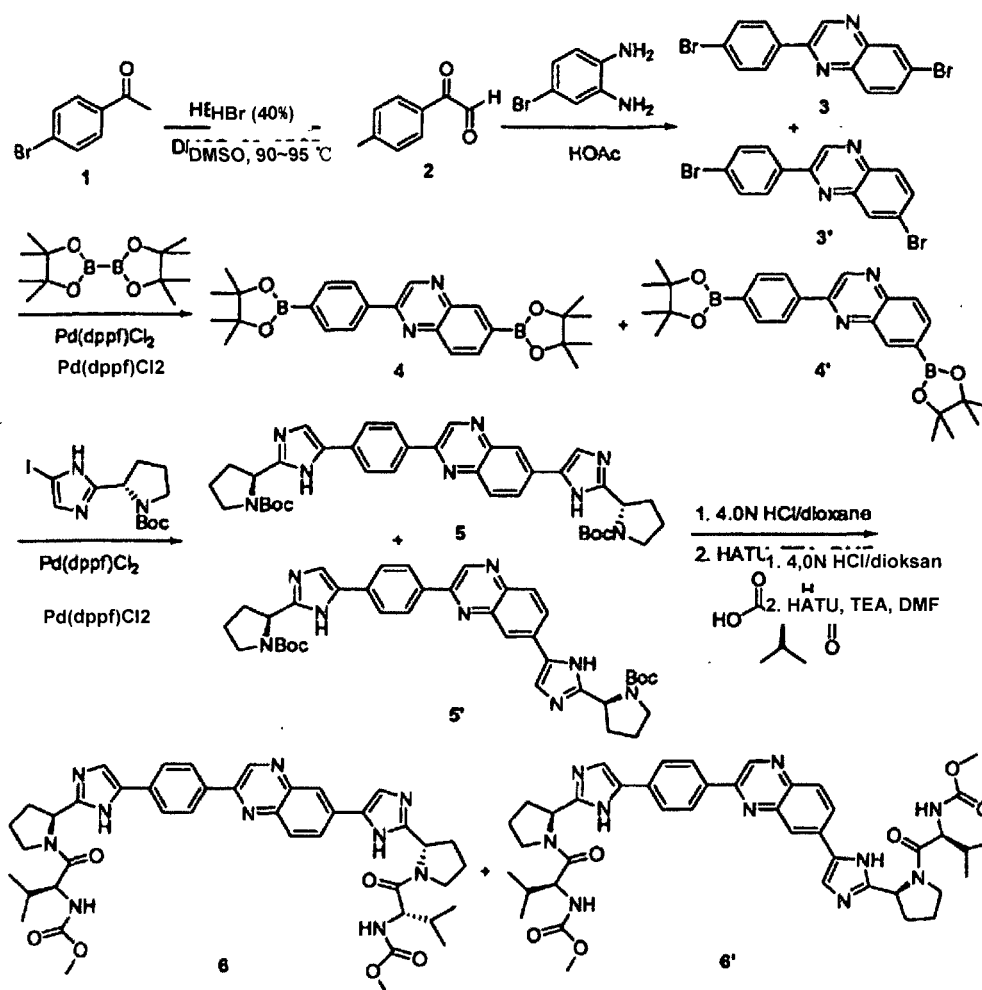
5 kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/2 (v/v)) for å gi forbindelse 142 (360 mg, 75 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 707.4 (M+H)⁺.

[0367] Trinn b. Til en løsning av forbindelse 142 (115 mg, 0,16 mmol) i dioksan (2,0 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (2,0 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt over

15 natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI) *m/z* 607.3 (M + H)⁺.

[0368] Trinn c. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2 mL) og den resulterende blandingen ble tilsatt DIEA (0,28 mL, 1,6 mmol), N-moc-L-(tetrahydro-2H-pyran-4-yi) glycine (41 mg, 0,19 mmol), og HATU (73 mg, 0,19 mmol). Etter omrøring ved rt i 15 min, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble rensert ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 143. LC-MS: (ESI) *m/z* 806.4 (M-FH)⁺.

20

Referanse EKSEMPEL 3 - Syntese av ekstra forbindelser med formelen IIc**Scheme 3-1**

5

[0369] Trinn a. Med henvisning til skjema 3-1, ble det til en løsning av forbindelse 1 (49,7 g, 0,25 mol) i DMSO tilsatt 40 % aq. HBr (0,50 mol) dråpevis ved rt. Etter omrøring ved 90 °C i 3 h, ble reaksjonsblandingen hettet i H₂O og den resulterende blandingen ble holdt ved 50–60 °C. Det gule faste stoffet ble samlet opp ved filtrering og re-krySTALLISERT i acetone/H₂O (1/19 (v/v) to ganger for å gi forbindelse 2 (50 g, 87 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 212.9 (M+H)⁺.

[0370] Trinn b. En blanding av 2 (19,0 g, 80,0 mmol) og 4-brombenzen-1,2-diamin (15,0 g, 80,0 mmol) i HOAc (180 mL) ble oppvarmet med tilbakeløp over

natten. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i is-H₂O. Det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering og rensset ved silikagel-kolonnekromatografi for å gi forbindelsene 3 og 3' (2,8 g, 10 % utbytte) som et par regioisomerer. LC-MS (ESI): *m/z* 362.9 (M+H)⁺.

5

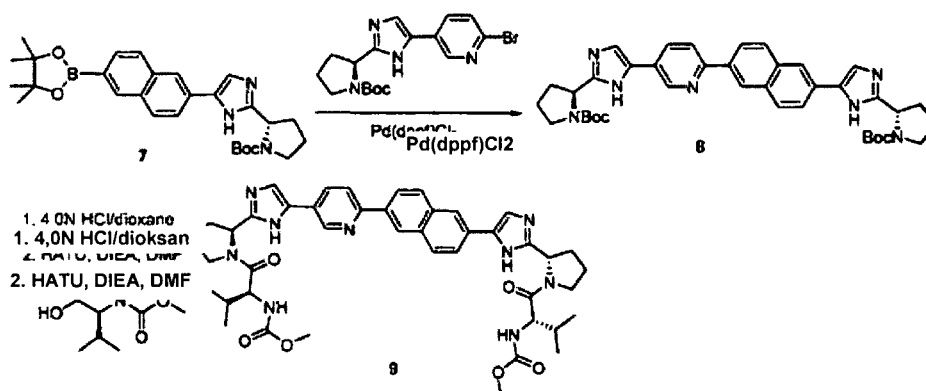
[0371] Trinn c. En blanding av forbindelse 3 (4,8 g, 5,4 mmol), bis(pinakolato)diboron (9,6 g, 38 mmol), kaliumacetat (3,8 g, 38 mmol), og Pd(dppf)C₁₂-CH₂C₁₂ (524 mg, 0,54 mmol) i dioksan (100 mL) ble omrørt ved 80 °C i 17 h under en atmosfære av Ar. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert. Den filtrerte kaken ble vasket med EtOAc (50 mL x 3) flere ganger. Filtratet ble vasket med H₂O og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (PE/acetone = 10: 1 (v/v)) for å gi forbindelsene 4 og 4' (2,2 g, 89 % utbytte) som et par regioisomerer. LC-MS (ESI): *m/z* 459.3 (M+H)⁺. (Den korresponderende boronsyren ble også isolert og benyttet som et aktivt mellomprodukt for neste trinn).

[0372] Trinn d. En blanding av forbindelsene 4 og 4' (1,0 g, 2,2 mmol), (S)-tert-butyl-2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (2,0 g, 5,4 mmol), natriumbikarbonat (1,5 g, 18 mmol), og Pd(dppf)C₁₂-CH₂C₁₂ (427 mg, 0,44 mmol) i DME/H₂O (3/1 (v/v)) (80 mL) ble omrørt ved 80 °C i 17 h under en atmosfære av Ar. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (PE/acetone = 10: 1 (v/v)) for å gi forbindelsene 5 og 5' (590 mg, 40% utbytte) som et par regioisomerer. LC-MS (ESI): *m/z* 677.3 (M+H)⁺.

[0373] Trinn e. En blanding av forbindelsene 5 og 5' (200 mg, 0,3 mmol) i 4,0 N HCl i dioksan (10 mL) ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI): *m/z* 477.2 (M+H)⁺.

[0374] Trinn f. Deretter ble HCl-salt oppløst i DMF (3 mL) og den resulterende blandingen ble i rekkefølge tilsatt Et₃N (304 mg, 3,0 mmol), N-Moc-L-Val-OH (116

mg, 0,66 mmol) og HATU (251 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen helt over i H₂O (50 mL) og den resulterende suspensjonen ble ekstrahert med DCM flere ganger (20 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt NgSO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved preparativ HPLC, for å gi forbindelsene 6 og 6' som et par regioisomerer. LC-MS (ESI): *m/z* 791.4 (M+H)⁺.



Scheme 3-2

Skjema 3-2

[0375] Trinn a Med referanse til skjema 3-2, ble det til en oppløsning av forbindelse 7 (909 mg, 1,86 mmol), (5)-tert-butyl-2-(5-(6-bromopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (800 mg, 2,04 mmol) og NaHCO₃ (625 mg, 7,44 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (100 mL) og H₂O (30 mL) tilsatt Pd(dppf)Cl₂ (152 mg, 0,186 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av Ar, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med CH₂Cl₂ (200 mL). Det organiske laget ble vasket med H₂O og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 50:1 (v/v)) til å gi forbindelse 8 (700 mg, 55 % utbytte). LC-MS (ESI) *m/z*: 676.4 (M+H)⁺.

20

[0376] Trinn b. Til en omrørt oppløsning av forbindelse 8 (200 mg, 0,296 mmol) i dioksan (3 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (3 mL). Etter omrøring ved rt i 4 timer, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) *m/z*: 476.2 (M+H)⁺.

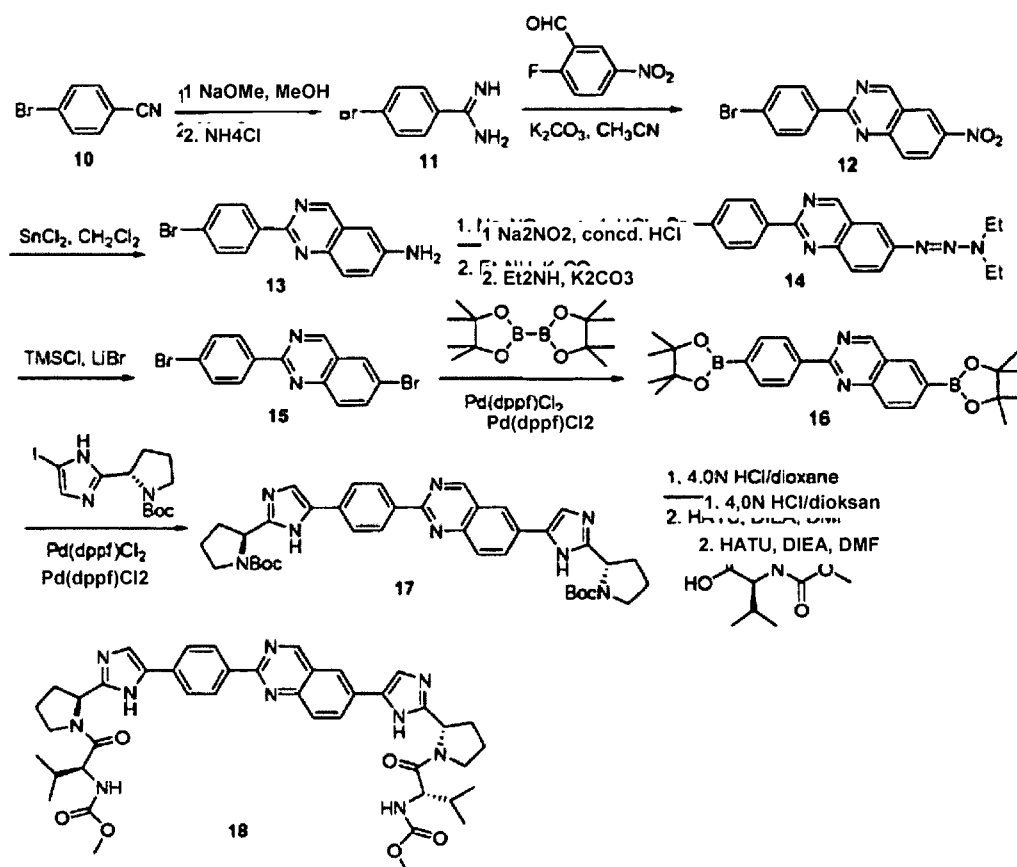
25

[0377] Trinn c. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (3 mL) og den resulterende blandingen ble i rekkefølge tilsatt DIEA (388 mg, 3,0 mmol), N-Moc-L-Val-OH (116 mg, 0,66 mmol) og HATU (251 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblanding

5 reaksjonsblanding helt over i H₂O (50 mL) og den resulterende suspensjonen ble ekstrahert med DCM flere ganger (20 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt NgSO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rens

10 8.17-8.19 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.26-4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.60-2.62 (m, 3H), 2.32-2.33 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 5H), 2.10-2.11 (m, 3H), 1.00-1.02 (m, 2H), 0.96-0.98 (m, 6H), 0.92-0.93 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 (M+H)⁺.

15



Scheme 3-3

Skjema 3-3

[0378] Trinn a. Med referanse til skjema 3-3, til en oppløsning av 10 (45,0 g, 247 mmol) i ME01-1. (500 mL) ble det tilsatt NaOMe (1,4 g, 25 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 48 h ble reaksjonsblandingen tilsatt NH₄C1 (13,4 g, 250 mmol) og den resulterende blanding ble omrørt nye 24 h. Løsemidlet ble fjernet og resten ble tørket i vakuum for å gi forbindelse 11, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS: (ESI) m/z = 199.0 (M+H)+.

[0379] Trinn b. Til en oppløsning av 11 (15 g, 75 mmol) i CH₃CN (500 mL) ble det tilsatt K₂CO₃ (11,4 g, 83,0 mmol), etterfulgt av 2-fluor-5-nitrobenzaldehyd (12,7 g, 75,0 mmol). Etter koking under tilbakeløp i 12 h ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble vasket med MeOH for å gi råforbindelse 12 (12 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS: (ESI) m/z = 330.0 (M+H)+.

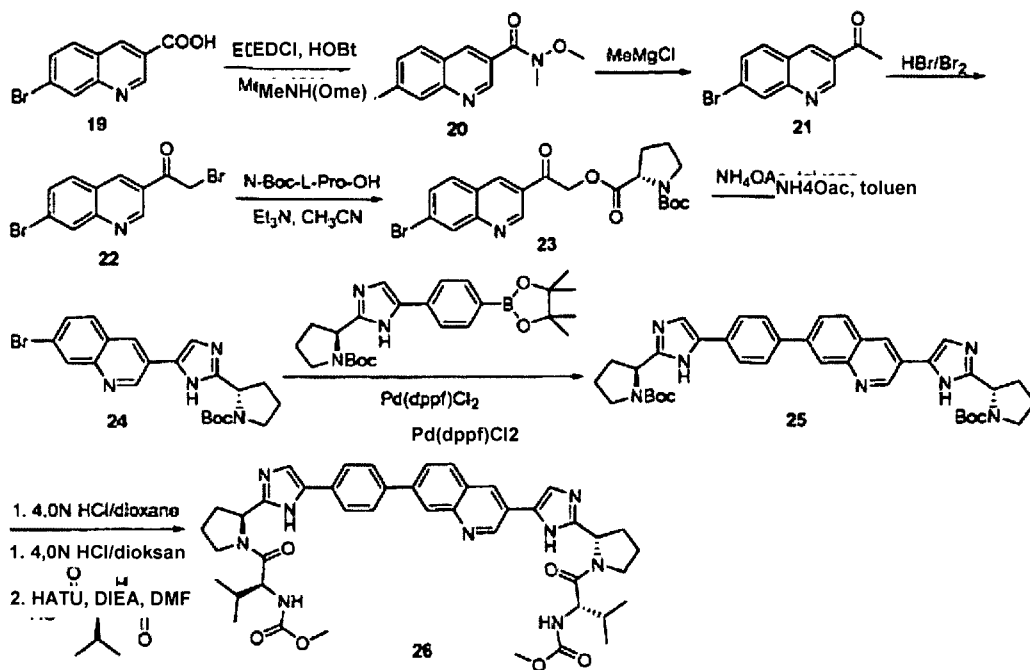
[0380] Trinn c. En oppløsning av 12 (5,0 g, 15 mmol) i MeOH (500 mL) ble det tilsatt tinn(II)klorid (14,3 g, 75,0 mmol) og konsentrert saltsyre (17 mL). Etter omrøring ved rt i 3,5 h, ble reaksjonsblandingen forsiktig tilsatt mettet, vannholdig NaHCO₃-løsning (470 mL). Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (100 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert og vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 13 (2,5 g). LC-MS: (ESI) m/z = 300.0 (M+H)+.

[0381] Trinn d. Til en oppløsning av 13 (300 mg, 1,0 mmol) i konsentrert HC1 (0,25 ml) ble det tilsatt en oppløsning av NaNO₂ (76 mg, 1,1 mmol) i H₂O (1 mL) dråpevis ved 0 °C . Etter omrøring ved 0 °C i 30 min, ble reaksjonsblandingen tilsatt til en oppløsning av K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) og Et₂NH (0,11 g, 1,5 mmol) i is-H₂O (1 mL). Deretter ble eter (100 mL) tilsatt til blandingen. Det organiske laget ble separert, vasket med H₂O (15 mL) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 14 (350 mg), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 384.1 (M+H)+.

- [0382] Trinn e.** Til en løsning av forbindelse 14 (1,8 g, 4,7 mmol) og LiBr (834 mg, 9,6 mmol) i acetonitril (10 mL) ble det tilsatt TMSCl (782 mg, 7,2 mmol) ved rt. Etter omrøring ved 60 °C i 15 min, ble reaksjonsblandingen avkjølt til rt og behandlet med 5 % vannholdig NaHCO₃-løsning (30 mL). Blandingen ble
- 5 konsentrert, og resten ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (pentan/eter = 1/19 (v/v)) for å gi forbindelse 15 (1,0 g, 59 % utbytte). LC-MS: (ESI) *m/z* = 362.9 (M+H)⁺.
- 10
- [0383] Trinn f.** Til en oppløsning av 15 (300 mg, 0,82 mmol) i dioksan (20 mL) ble det sekvensielt tilsatt bis(pinakolato)diboron (915 mg, 3,63 mmol), kaliumacetat (403 mg, 4,12 mmol), og Pd(dppf)Cl₂ (134 mg, 0,160 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C i 17 h under en atmosfære av Ar, ble
- 15 reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med H₂O og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (PE/acetone = 3/1 (v/v)) for å gi forbindelse 16 (227 mg, 60 % utbytte) LC-MS (ESI): *m/z* 459.3 (M+H)⁺. (Den tilsvarende borsyren ble også isolert og benyttet som et aktivt mellomprodukt i
- 20 neste trinn).
- [0384] Trinn g.** En oppløsning av 16 (300 mg, 0,65 mmol) i DME/H₂O (3/1 (v/v), 30 mL) ble sekvensielt tilsatt (S)-tert-butyl 2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (595 mg, 1,64 mmol), NaHCO₃ (443 mg, 5,28 mmol) og Pd(dppf)Cl₂-
- 25 CH₂Cl₂ (126 mg, 0,13 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C i 17 h under en atmosfære av Ar, ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (150 mL). Det organiske laget ble isolert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (PE/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 17 (151
- 30 mg, 34 % utbytte) som et gulaktig, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 677.3 (M+H)⁺.
- [0385] Trinn h.** Til en løsning av forbindelse 17 (100 mg, 0,15 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter røring over natten ble

løsemidlet fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble
 anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 477.2 (M+H)+.

[0386] Trinn i. Til en oppløsning av HCl-salt i DMF (2 mL) ble det tilsatt DIPEA
 5 (0,24 mL, 1,5 mmol), fulgt av N-Moc-L-Val-OH (65 mg, 0,37 mmol), og HATU (141
 mg, 0,37 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsløsningen helt over i
 H₂O (50 mL). Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble rensset ved
 preparativ HPLC for å gi forbindelse 18. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) (5 9.69 (s,
 1H), 8.80 (d, 2H, J = 7.5), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, J = 8.0), 8.24 (d, 2H, J = 8.5),
 10 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, J = 8.5), 5.30–5.26 (m, 2H),
 4.25 (d, 2H, J = 6.5), 4.12 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.61–2.60 (m, 2H),
 2.31–2.17 (m, 6H), 2.08–2.05 (m, 2H), 1.02–0.91 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) m/z :
 791.4 (M + H)+.



Scheme 3-4

Skjema 3-4

[0387] Trinn a. Med referanse til skjema 3-4, ble en løsning av 19 (5,00 g, 19,8
 mmol) i CH₃CN (200 mL) henholdsvis tilsatt EDCI (9,10 g, 47,6 mmol), HOBT
 (1,34 g, 5,95 mmol), MeNH (OMe) - FIC1 (2,93 g, 30 mmol) og Et₃N (6,6 g, 65,3
 20 mmol) ved rt. Etter røring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandningen konsentrert og

resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 20 (5,1 g, 87 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 295.0 (M + H)+.

- 5 **[0388] Trinn b.** Til en løsning av forbindelse 20 (2,0 g, 6,8 mmol) i THF (200 mL) ble det sakte tilsatt 3M MeMgCl i THF (4,5 mL) ved 0 °C under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og deretter ved rt i 1 h, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av flere dråper vannholdig NH₄Cl. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med vannholdig NaHCO₃ (5 mL) og EtOAc
- 10 (100 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/AcOEt = 10:1 (v/v)) for å gi forbindelse 21 (1,0 g, 59 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 250.0 (M + H)+.
- 15 **[0389] Trinn c.** I en oppløsning av forbindelse 21 (500 mg, 2,0 mmol) i HOAc (20 mL) og 48 % vannholdig HBr (0,5 mL) ble det sakte tilsatt Br₂ (320 mg, 2,0 mmol) i 48 % vannholdig HBr (0,5 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med H₂O (100 mL). Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert og
- 20 vasket med mettet NaHCO₃ (30 mL x 3) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 22 (440 mg) som et hvitt, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 327.9 (M + H)+.
- 25 **[0390] Trinn d.** Til en løsning av forbindelse 22 (415 mg, 1,26 mmol) i CH₃CN (15 mL) ble det henholdsvis tilsatt N-Boc-L-Pro-OH (300 mg, 1,36 mol) og Et₃N (382 mg, 3,78 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i *vakuum* for å gi råforbindelse 23 (580 mg), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing; LC-MS (ESI): m/z 463.1 (M +
- 30 H)+.

[0391] Trinn e. En blanding av forbindelse 23 (580 mg, 1,25 mmol) og NH₄OAc (962 mg, 12,5 mmol) i toluen (25 mL) ble omrørt ved 110 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-

kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 9/1 (v/v)) for å gi forbindelse 24 (400 mg, 72 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 443.1 (M + H)+.

[0392] Trinn f. Til en blanding av forbindelse 24 (380 mg, 0,86 mmol), (S)-tert-butyl 24544-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (378 mg, 0,860 mmol) og NaHCO₃ (253 mg, 3,01 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (15 mL) og H₂O (5 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C₁₂ (35 mg, 0,04 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med H₂O (50 mL) og ekstrahert med EtOAc (50 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert og vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 5/2 (v/v)) for å gi forbindelse 25 (550 mg, 95 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 676.4 (M + H)+.

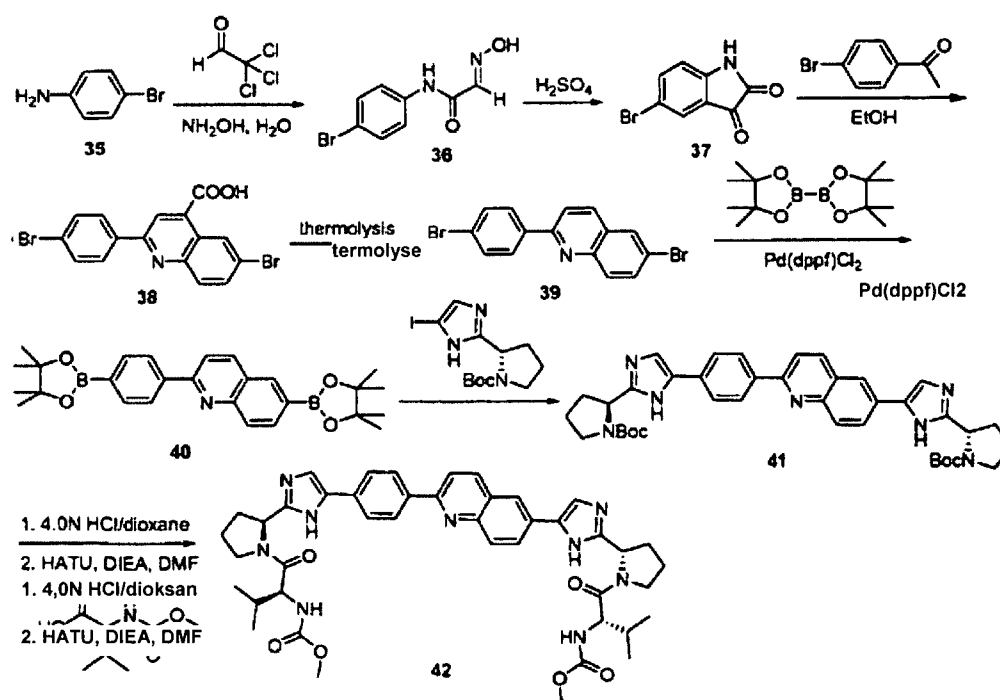
15

[0393] Trinn g. Til en løsning av forbindelse 26 (150 mg, 0,22 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter røring ved rt over natten ble løsemidlet fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 476.2 (M+H)+.

20

[0394] Trinn h. Til en oppløsning av HCl-salt i DMF (2 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,37 mL, 2,3 mmol), fulgt av N-Moc-L-Val-OH (101 mg, 0,58 mmol), og HATU (218 mg, 0,58 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 26. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) (5 7.96 (d, 2H, J =11.5), 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.72 (d, 2H, J =8.0), 5.56 (m, 1H), 5.38- 5.32 (m, 2H), 4.46- 4.42 (m, 1H), 4.27- 4.26 (m, 1H), 4.21- 4.13 (m, 2H), 3.97- 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.89- 2.86 (m, III), 2.64- 2.62 (m, 214), 2.34- 2.25 (m, 3H), 2.01- 1.96 (m, 2H) , 0.94 - 0.87 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 790.4 (M+H)+

30



Scheme 3-5

[0395] Trinn a. Med henvisning til skjema 3-5 fremstilles en blanding av

trikloracetaldehyd (7,2 g, 48 mmol) i vann (120 mL) ble det tilsatt Na₂SO₄ (104 g), etterfulgt av 4-bromobenzenamin (35) i concd. aq. HCl (10 ml) og NH₂OH-HCl (8,8 g, 0,13 mol) i H₂O (100 mL). Etter koking ved tilbakeløp for 1 h, ble reaksjonsblandingen avkjølt til rt. Det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket i *vakuum* for å gi forbindelse 36 (8,0 g, 91 %) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 243.0 (M + H)⁺.

10

[0396] Trinn b. Til en rundbunnet kolbe ble det fylt 20 mL H₂SO₄ (98 %) og oppløsningen ble oppvarmet til 50 °C. Deretter ble forbindelse 36 (4,8 g, 20 mmol) tilsatt ved en slik hastighet at temperaturen ble holdt mellom 60 og 70 °C. Etter at tilsetning av forbindelse 36 er fullført, ble den resulterende blandingen oppvarmet til 80 °C og omrørt i ytterligere 10 min. Blandingen ble avkjølt til rt og helt i is (200 g). Det faste stoffet ble samlet opp ved filtrering, vasket flere ganger med vann og tørket i *vakuum* for å gi forbindelse 37 (3,6 g, 80 %) som et oransje, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 225.9 (M + H)⁺.

15

[0397] Trinn c. En blanding av forbindelse 37 (1,35 g, 6,0 mmol), 1-(4-bromfenyl)etanon (1,14 g, 5,7 mmol) og kaliumhydroksyd (1,02 g, 18,3 mmol) i etanol (50 mL) ble tilbakeløpskokt natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med petroleumseter (100 mL) og vann (200 mL). Den vandige fase ble isolert, surgjort ved tilsetning av 1N HCl, og deretter ekstrahert med etylacetat (50 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 38 (1,2 g) som et rødt, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) *m/z*: 405.9 (M + H)⁺.

10

[0398] Trinn d. En kolbe som ble fylt med forbindelse 5 (1,2 g, 2,95 mmol) ble oppvarmet til 300 °C i 30 min under en atmosfære av Ar. Resten ble så rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 19:1 (v/v)) for å gi forbindelse 39 (160 mg, 15 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 361.9 (M + H)⁺.

15

[0399] Trinn e. En blanding av forbindelse 39 (0,11 g, 0,30 mmol), bis(pinakolato)diboron (0,34 g, 1,3 mmol), kaliumacetat (0,15 g, 1,5 mmol), og Pd(dppf)C₁₂ (50 mg, 0,06 mmol) og dioksan (20 mL) ble omrørt ved 80 °C natten over under en atmosfære av Ar. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med H₂O (50 mL) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 40 (0,12 g, 86 % utbytte). LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 (M + H)⁺. (Den korresponderende boronsyren ble også isolert og benyttet som et aktivt mellomprodukt for neste trinn).

20

25

[0400] Trinn f. En oppløsning av 40 (120 mg, 0,26 mmol) i DME/H₂O (3/1 (v/v), 24 mL) ble sekvensielt tilsatt (S)-tert-butyl 2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (290 mg, 0,80 mmol), NaHCO₃ (220 mg, 2,6 mmol) og Pd(dppf)C₁₂-CH₂C₁₂ (62 mg, 0,064 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av Ar, ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 mL). Det organiske laget ble isolert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble

30

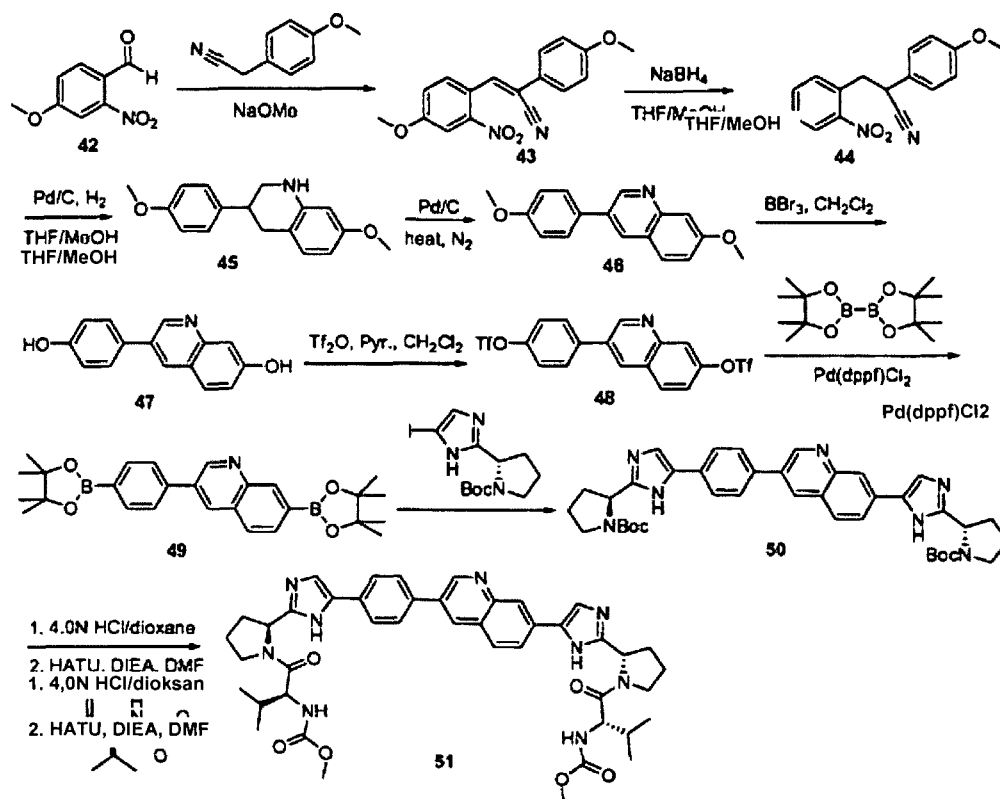
renset ved silikagel-kolonnekromatografi (PE/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 17 (151 mg, 86 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 676.4 (M+H)+.

- 5 **[0401] Trinn g.** Til en løsning av forbindelse 41 (120 mg, 0,18 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL). Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI): m/z 476.2 (M+H)+.

10

[0402] Trinn h. Til en oppløsning av HCl-salt i DMF (2 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,3 mL, 1,8 mmol), fulgt av N-Moc-L-Val-OH (79 mg, 0,45 mmol), og HATU (169 mg, 0,45 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsblandingen langsomt tilsatt til H₂O. Det faste stoffet ble innsamlet ved filtrering og ble rensset ved

- 15 preparativ HPLC for å gi forbindelse 42. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.96 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 8.40-8.39 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J = 13 Hz), 5.29-5.28 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.00-0.83 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) m/z : 790.4 (M + H)+.
- 20



Scheme 3-6

Skjema 3-6

[0403] Trinn a. Med henvisning til skjema 3-6 ble en blanding av 4-metoksy-2-nitrobenzaldehyd (42) (1,4 g, 7,7 mmol) og 4-metoksyfenyl-acetonitril (1,13 g, 7,7 mmol) tilsatt til en løsning av natriummetylat (0,4 g, 7,7 mmol) i metanol (10 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 5 h, ble reaksjonsblandingen filtrert. Det faste stoffet ble vasket med henholdsvis vann og 95 % etanol, og tørket i vakuum for å gi forbindelse 43 (1,82 g, 77 % utbytte) som et gult pulver. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 311.1 (M + H)⁺.

[0404] Trinn b. En oppløsning av forbindelse 43 (15,5 g, 50 mmol) i THF/metanol (5/1 (v / v), 240 mL) ble tilsatt NaBH₄ (2,8 g, 75 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 4 h, ble reaksjonsblandingen tømmt i isvann og behandlet med 1 N aq. HCl. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med EtOAc (50 mL x 2). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble

fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 44 (9,8 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 335.1 (M + Na)+.

[0405] Trinn c. En blanding av forbindelse 44 (9,0 g, 29 mmol) og 10 % Pd/C (4,5 g) i THE (240 mL) og MeOH (60 mL) ble omrørt ved 45 °C i 48 h under en atmosfære av H₂. Den resulterende blandingen ble filtrert gjennom CELITETm545; filterkaken ble vasket med MeOH (50 mL x 3). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/etylacetat 9:1) for å gi forbindelse 45 (5,5 g, 71 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. NMR (500 MHz, CDCl₃) 5 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1 H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 270.1 (M + H)+.

[0406] Trinn d. En blanding av forbindelse 45 (2,7 g, 10 mmol) og 10 % Pd/C (1,4 g) ble omrørt ved 270-280 °C i 30 min under en atmosfære av Ar. Blandingene ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 6/1 (v/v)) for å gi forbindelse 46 (1,8 g, 68 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 266.1 (M + H)+.

20

[0407] Trinn e. Til en løsning av forbindelse 46 (0,80 g, 3,0 mmol) i CH₂Cl₂ (30 mL) ble det tilsatt 4 N BBr₃/CH₂Cl₂ (4,5 mL, 18 mmol) ved -40 °C. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (30 mL). Den resulterende blandingen ble behandlet med 1 N aq. NaOH-oppløsning for å justere pH til 8, og ekstrahert med EtOAc (60 mL x 2). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/AcOEt = 2:1 (v/v)) for å gi forbindelse 47 (0,7 g, 99 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 238.1 (M + H)+.

30

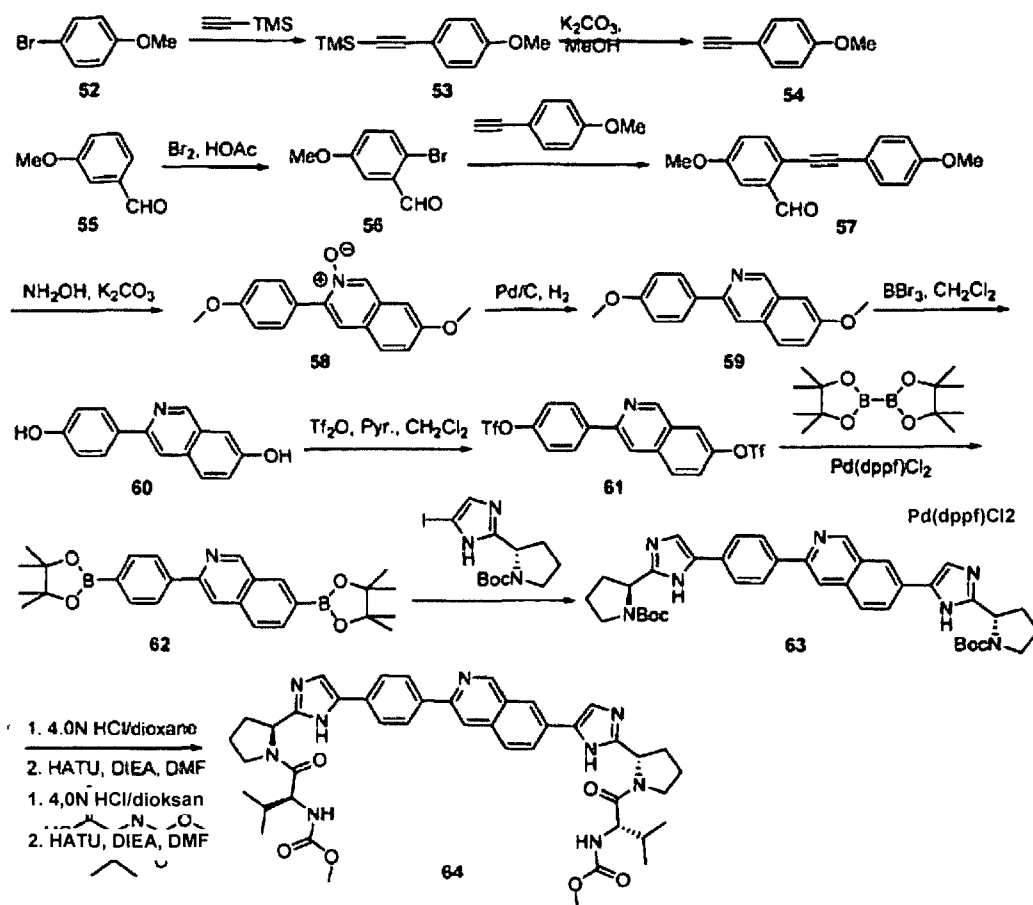
[0408] Trinn f. Til en løsning av forbindelse 47 (0,82 g, 3,5 mmol) og pyridin (1,3 g, 16 mmol) i CH₂Cl₂ (45 mL) ble det tilsatt Tf₂O (3,6 g, 13 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset

ved silikagel-kromatografi (petroleumseter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 48 (0,40 g, 23 %) som en gult fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 502.1 (M + H)+.

- [0409] Trinn g.** En blanding av forbindelse 48 (0,40 g, 0,80 mmol),
- 5 bis(pinakolato)diboron (1,0 g, 4,0 mmol), kaliumacetat (0,55 g, 5,6 mmol), og Pd(dppf)C12 (200 mg, 0,24 mmol) og dioksan (20 mL) ble omrørt ved 80 °C natten over under en atmosfære av Ar. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med H₂O (50 mL) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensed ved
- 10 silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 49 (0,20 g, 54% utbytte). LC-MS (ESI) m/z : 458.3 (M + H)+. (Den korresponderende boronsyren ble også isolert og benyttet som et aktivt mellomprodukt for neste trinn).
- 15 **[0410] Trinn h.** En oppløsning av 49 (160 mg, 0,35 mmol) i DME/H₂O (3/1 (v/v), 40 mL) ble sekvensielt tilsatt (S)-tert-butyl 2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (388 mg, 1,07 mmol), NaHCO₃ (289 mg, 3,44 mmol) og Pd(dppf)C12-CH₂Cl₂ (71 mg, 0,090 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av Ar, ble reaksjonsblandingen
- 20 fortynnet med EtOAc (100 mL). Det organiske laget ble isolert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensed ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 50 (151 mg, 64 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 676.4 (M+H)+.
- 25
- [0411] Trinn i.** Til en omrørt løsning av forbindelse 50 (140 mg, 0,21 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket i *vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS
- 30 (ESI): m/z 476.2 (M+H)+.

[0412] Trinn j. Til en oppløsning av HCl-salt i DMF (2 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,35 mL, 2,1 mmol), fulgt av N-Moc-L-Val-OH (92 mg, 0,53 mmol), og HATU (200 mg, 0,530 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsblandingen hellet i

vann. Det faste stoffet ble innsamlet ved filtrering og ble renset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 51. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 6.9.29 (br, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 5.31-5.25(m, 2H), 4.26-4.23 (in, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.31-1.95 (m, 7H), 1.01-0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 (M + H)⁺.



Scheme 3-7

Skjema 3-7

- 10 **[0413] Trinn a.** Med henvisning til skjema 3-7 ble en blanding av forbindelse 52 (9.35 g, 50 mmol), TMS-acetylen (7,35 g, 75 mmol), DIEA (21.0 mL, 150 mmol), Cul (475 mg, 2,50 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,51 g, 5,0 mmol) og PPh₃ (2,62 g, 10,0 mmol) i vannfri THE (100 mL) oppvarmet med tilbakeløp over natten under en atmosfære av Ar. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med vann (50 mL) og EtOAc (150 mL). Det organiske laget ble vasket med
- 15

saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 53 (10,0 g, 98 %) som en gul olje. LC-MS (ESI): *m/z* 205.1 (M+H)+.

- 5 **[0414] Trinn b.** En blanding av forbindelse 53 (2,4 g, 11,7 mmol) og K₂CO₃ (4,9 g, 35,3 mmol) i THE (20 mL) og MeOH (20 mL) ble rørt ved rt i 3 h. Løsemidlet ble fjernet og resten ble fortynnet med EtOAc (150 mL), vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 10/1 (v/v)) for å gi
- 10 forbindelse 54 (1,3 g, 84 %) som en gul olje. LC-MS (ESI): *m/z* 133.1 (M+H)+.

- [0415] Trinn c.** Til en løsning av forbindelse 55 (25,0 g, 184 mmol) i AcOH (125 mL) ble det tilsatt Br₂ (11,0 mL, 220 mmol). Etter omrøring ved rt i 4 h, ble reaksjonsblandingen filtrert. Det faste stoffet ble vasket med H₂O og tørket i
- 15 *vakuu* for å gi forbindelse 56 (38 g, 96 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 215.0 (M+H)+.

- [0416] Trinn d.** En blanding av forbindelse 54 (17.9 g, 83,3 mmol), forbindelse 56 (11,0 g, 83,3 mmol), CuI (1,59 g, 0,25 mmol), Et₃N (23,00 mL, 166,6 mmol),
- 20 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,95 g, 4,20 mmol) og PPh₃ (4,40 g, 16,7 mmol) i DMF (100 mL) ble omrørt ved 40 °C over natten under en atmosfære av N₂. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (500 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-
- 25 kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 57 (9,8 g, 45 %). LC-MS (ESI): *m/z* 267.1 (M+H)+.

- [0417] Trinn e.** Til en løsning av forbindelse 57 (5,5 g, 21 mmol) i EtOH (100 mL) ble det henholdsvis tilsatt hydroksylamin (1,73 g, 25,0 mmol) og NaOAc (2,05 g,
- 30 25,0 mmol). Etter omrøring ved 60 °C i 2 h, ble reaksjonsblandingen tilsatt K₂CO₃ (4,3 g, 31 mmol) og H₂O (15 mL). Den resulterende blandingen ble oppvarmet med reflux i 12 h og deretter konsentrert. Resten ble oppløst i EtOAc og den resulterende blanding ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt

Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 58 (5,8 g). LC-MS (ESI): *m/z* 282.1 (M+H)⁺.

[0418] Trinn f. En blanding av forbindelse 58 (100 mg, 0,36 mmol) og 5% Pd/C (75 mg) i EtOH (25 mL) ble omrørt ved rt over natten under en atmosfære av H₂. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom CELITETm545. Filterkaken ble vasket med MeOH (25 mL x 3). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi for å gi forbindelse 59 (50 mg, 53 %). LC-MS (ESI): *m/z* 266.1 (M+H)⁺.

10

[0419] Trinn g. Til en løsning av forbindelse 59 (2,0 g, 7,5 mmol) i CH₂Cl₂ (75 mL) ble det tilsatt 4N BBr₃ in CH₂Cl₂ (12 mL, 45 mmol) ved -40 °C under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av vann (10 mL). Deretter ble blandingen behandlet med mettet, vannholdig NaHCO₃ for å justere pH-verdien til 8. Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 60 (1,36 g, 76 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 238.1 (M+H)⁺.

20

[0420] Trinn h. Til en løsning av forbindelse 7 (1,36 g, 5,7 mmol) og pyridin (2,03 g, 25,7 mmol) i CH₂Cl₂ (120 mL) ble det tilsatt Tf₂O (5,84 g, 20,7 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 30 min, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 61 (2,4 g, 84 %) som en gult fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 502.0 (M+H)⁺.

[0421] Trinn i. En blanding av forbindelse 61 (2,0 g, 4,0 mmol), bis(pinakolato)diboron (5,1 g, 20 mmol), kaliumacetat (2,7 g, 28 mmol), og Pd(dppf)Cl₂ (0,98 g, 1,2 mmol) og dioksan (80 mL) ble omrørt ved 80 °C natten over under en atmosfære av Ar. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med H₂O (50 mL) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 10/1 (v/v)) for å gi

30

forbindelse 62 (986 mg, 54% utbytte). LC-MS (ESI) m/z : 458.3 (M + H)⁺. (Den korresponderende boronsyren ble også isolert og benyttet som et aktivt mellomprodukt for neste trinn).

- 5 **[0422] Trinn j.** En oppløsning av forbindelse 62 (1,7 g, 3,7 mmol) i DME/H₂O (3/1 (v/v), 40 mL) ble sekvensielt tilsatt (S)-tert-butyl 2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (3,70 g, 10,0 mmol), NaHCO₃ (2,7 g, 32 mmol) og Pd(dppf)C12 (0,65 mg, 0,80 mmol) ved rt under en atmosfære av Ar. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av Ar, ble
- 10 reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (150 mL). Det organiske laget ble isolert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 63 (650 mg, 26 %) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 676.4 (M+H)⁺.

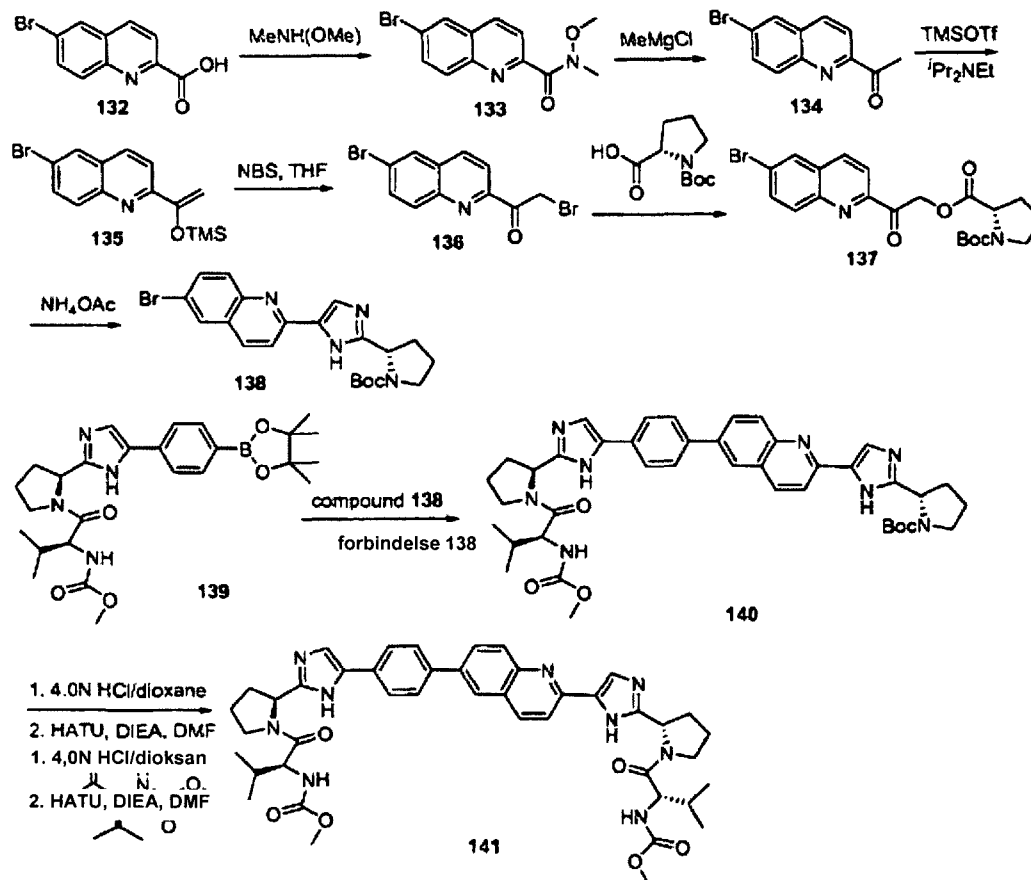
15

- [0423] Trinn k.** Til en omrørt løsning av forbindelse 63 (200 mg, 0,3 mmol) i dioksan (3 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (3 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket i *vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS
- 20 (ESI): m/z 476.2 (M+H)⁺.

- [0424] Trinn l.** Deretter ble det i en blanding av HCl-salt i DMF (3 mL) tilsatt DIPEA (0,5 mL, 3,0 mmol), fulgt av N-Moc-L-Val-OH (130 mg, 0,740 mmol), og HATU (281 mg, 0,740 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble
- 25 reaksjonsblandingen hellet i H₂O. Det faste stoffet ble innsamlet ved filtrering og ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 64. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.80 (s, 1H), 8.87-8.71 (m, 2H), 8.41-8.18 (m, 6H), 8.05-7.80 (m, 3H), 5.30-5.27 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.31-2.08 (m, 8H), 1.09-0.90 (m, 12H); LCMS (ESI): m/z 790.4 (M + H)⁺.

30

136



Scheme 3-8

Skjema 3-8

[0425] Trinn a. Med referanse til skjema 3-8, i en løsning av 132 (3,70 g, 14,7 mmol) i DMF (50 mL) ved rt, N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid (1,46 g, 15,0 mmol), HATU (6,15 g, 16,2 mmol) og Et₃N (2,22 g, 22,0 mmol) ble tilsatt. Etter omrøring ved rt i 24 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (150 mL). Blandingen ble vasket med henholdsvis mettet vannholdig NH₄Cl og saltoppløsning, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 4/1 (v/v)) for å gi forbindelse 133 (3,78 g, 87% utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 295.0 (M + H)⁺.

[0426] Trinn b. Til en oppløsning av forbindelse 133 (3,53 g, 12,0 mmol) i THF (80 mL) ble det langsomt tilsatt 3M MeMgCl i THF (6 mL) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og deretter ved rt i ytterligere 1 h, ble reaksjonen stoppet

ved tilsetning av mettet vannholdig NH_4Cl . Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med vannholdig NaHCO_3 (25 mL) og EtOAc (100 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na_2SO_4 .

Løsemidlet ble fjernet og resten ble tørket *i vakuum* for å gi forbindelse 134 (3,0 g, 100 %) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 250.0 (M+H)+.

[0427] Trinn c. Til en løsning av forbindelse 134 (2,80 g, 11,2 mmol) i DCM (80 mL) ble det tilsatt $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5,79 mL, 44,8 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0 °C og TMSOTf (7,47 g, 33,6 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved 0 °C i 30 min og deretter ved rt i ytterligere 1 h, ble reaksjonsblandingen vasket med henholdsvis mettet vannholdig NaHCO_3 og saltoppløsning, og tørket med vannfritt Na_2SO_4 . Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 135 (3,6 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 322.0 (M+H)+.

[0428] Trinn d. Til en løsning av forbindelse 135 (3,60 g, 11,2 mmol) i THF (60 mL) ble det dråpevis tilsatt oppløsning av NBS (1,79 g, 10,1 mmol) i THF (20 mL) ved 0 °C. Etter omrøring ved 10 °C i 1 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (150 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na_2SO_4 . Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 136 (3,6 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 327.9 (M+H)+.

[0429] Trinn e. Til en løsning av forbindelse 136 (3,6 g, 10,9 mmol) i EtOAc (100 mL) ved rt, ble det tilsatt (S)-N-Boc-L-Pro-OH (2,47 g, 11,5 mmol) og Et_3N (3,31 g, 32,7 mmol). Etter omrøring ved rt i 5 h, ble reaksjonsblandingen vasket med henholdsvis mettet vannholdig NaHCO_3 og saltoppløsning, og tørket med vannfritt Na_2SO_4 . Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 137 (5,0 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 463.1 (M+H)+.

[0430] Trinn f. En blanding av råforbindelse 137 (5,0 g) og NH_4OAc (8,39 g, 109 mmol) i toluen (100 mL) ble omrørt ved 115 °C over natten. Løsemidlet ble fjernet og resten ble fortynnet med EtOAc (200 mL). Blandingen ble vasket med vann og

tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 3/1 (v/v)) for å gi forbindelse 138 (1,2 g, 25%) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 443.1 (M+H)⁺.

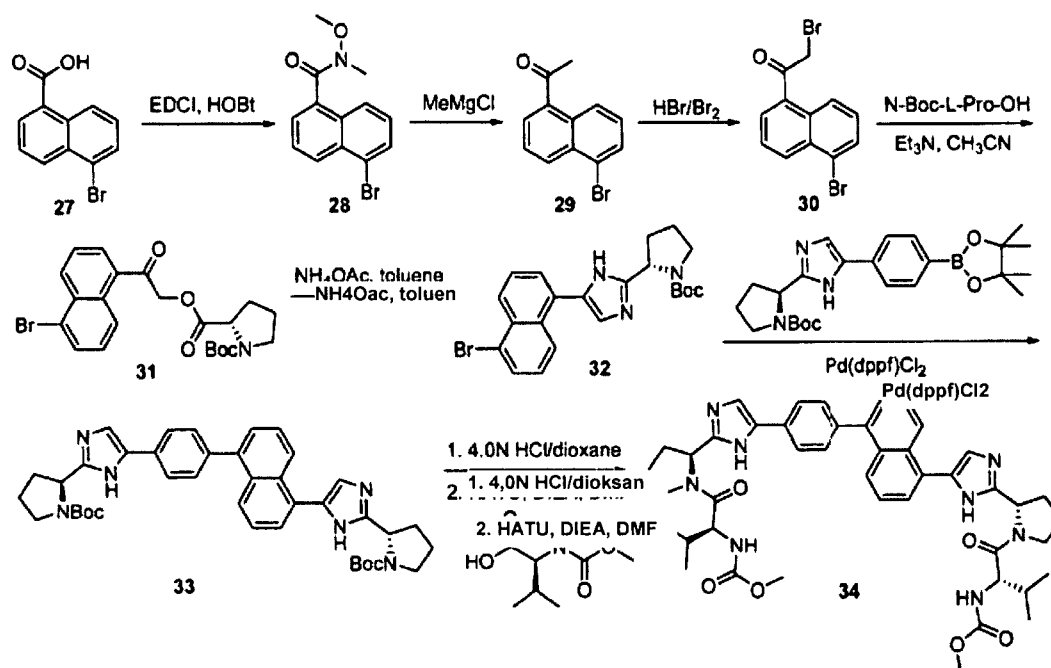
5

[0431] Trinn g. Til en blanding av forbindelse 138 (442 mg, 1,00 mmol), forbindelse 139 (546 mg, 1,10 mmol), og NaHCO₃ (336 mg, 4,00 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (8 mL) og H₂O (2 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C₁₂H₂C₁₂ (163 mg, 0,20 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (50 mL) og H₂O (10 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltoppløsning og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/2 (v/v)) for å gi forbindelse 140 (500 mg, 68% utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 733.4 (M+H)⁺.

15

[0432] Trinn h. Til en løsning av forbindelse 140 (139 mg, 0,19 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2,0 mL). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble oppløst i vann (5 mL) og tilsatt mettet vannholdig NaHCO₃ for å justere pH-verdien til 8. Den resulterende blandingen ble mettet med DCM (15 mL x 5). Ekstraktene ble kombinert og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble tørket i vakuum for å gi en fri base, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI): *m/z* 633.3 (M + H)⁺.

[0433] Trinn i. Deretter ble den frie basen oppløst i DMF (5 mL) og blandingen ble tilsatt N-Moc-L-Val-OH (40 mg, 0,23 mmol) og DIC (29 mg, 0,23 mmol). Etter omrøring ved rt i 20 min, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 141. LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 (M+H) ⁺.



Scheme 4-1

Skjema 4-1

Referanse EKSEMPEL 4 - Syntese av forbindelser med formelen IIe

- 5 **[0434] Trinn a.** Med referanse til skjema 4-1, ble en løsning av forbindelse 27 (5,0 g, 20 mmol) i CH₃CN (200 mL) tilsatt EDCI (5,8 g, 30 mmol), HOBT (675 mg, 30 mmol), MeNH(OMe)-HCl (2,93 g, 30 mmol) og Et₃N (6,1 g, 60 mmol) ved rt. Etter røring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 5/1 (v/v)) for å gi
- 10 forbindelse 28 (5,4 g, 92% utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 294.0 (M + H)⁺.

- [0435] Trinn b.** Til en løsning av forbindelse 28 (2,9 g, 10 mmol) i THF (100 mL) ble det sakte tilsatt 3M MeMgCl i THF (20 mmol) ved 0 °C under en atmosfære av
- 15 N₂. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og deretter ved rt i 1 h, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av flere dråper aq. NH₄Cl. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet aq. NaHCO₃ og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/AcOEt = 10:1

(v/v)) for å gi forbindelse 29 (2,3 g, 92 % utbytte). LC-MS (ESI): m/z 249.0 (M+H)+.

[0436] Step c. Til en oppløsning av 29 (1,84 g, 7,4 mmol) i DCM (100 mL) ble det
 5 dråpevis tilsatt Br₂ (18,8 g, 14,7 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 30 min,
 ble reaksjonsblandingen oppvarmet til rt med omrøring i ytterligere 2 h. Deretter
 ble reaksjonsblandingen vasket med henholdsvis vann, og mettet vannholdig
 NaHCO₃, og den organiske fase ble tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble
 fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 30 (2,0 g) som et gult,
 10 fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z
 326.9 (1M+H)+.

[0437] Trinn d. Til en løsning av forbindelse 30 (1,95 g, 5,9 mmol) i DCM (50 mL)
 ble det tilsatt N-Boc-L-Pro-OH (1,6 g, 7,3 mmol) og Et₃N (1,7 mL, 12,2 mmol) ved
 15 rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen vasket med henholdsvis
 mettet NaHCO₃ og saltoppløsning, den organiske fasen ble tørket med vannfritt
 Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i *vakuum* for å gi
 råforbindelse 31 (2,4 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.
 LC-MS (ESI): m/z 462.1 (M+H)+.

20

[0438] Trinn e. En blanding av forbindelse 31 (2,4 g, 5,2 mmol) og NH₄OAc (4,0
 g, 52 mmol) i toluen (52 mL) ble omrørt ved 110 °C over natten. Deretter ble
 reaksjonsblandingen kjølt til rt og fortynnet med EtOAc (100 mL). Blandingen ble
 vasket med mettet vannholdig Na₂CO₃ (50 mL x 2) og saltvann, henholdsvis, den
 25 organiske fasen ble tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten
 ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/1 (v/v)) for
 å gi forbindelse 32 (1,4 g, 62 %) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 442.1
 (M+H)+.

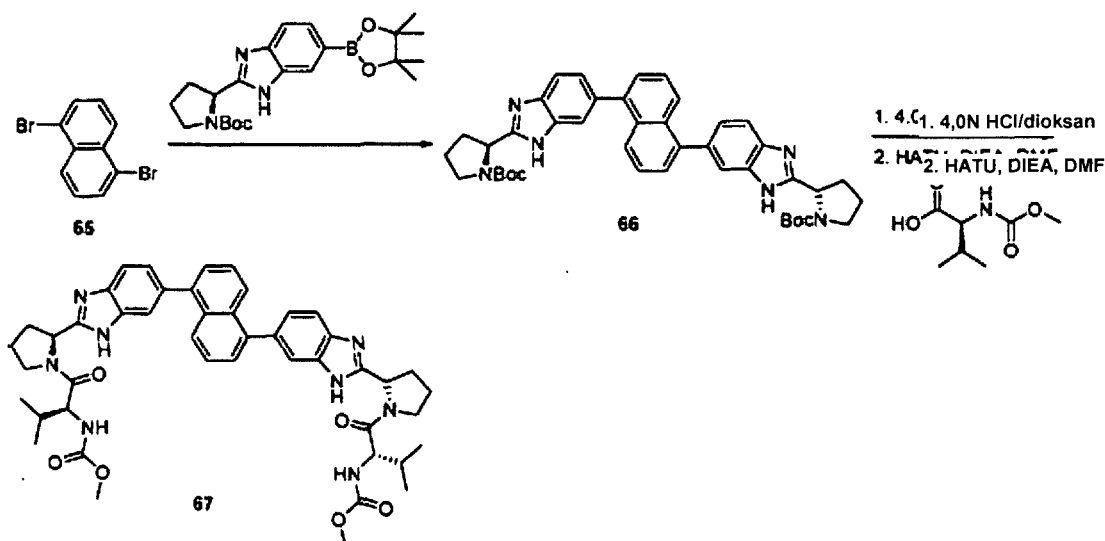
30 **[0439] Trinn f.** Til en blanding av forbindelse 32 (1,0 g, 2,3 mmol), (S)-tert-butyl
 2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrolidin-1-
 karboksylat (1,0 g, 2,3 mmol) og NaHCO₃ (0,76 g, 9,0 mmol) i 1,2-dimetoksyetan
 (30 mL) og H₂O (10 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (277 mg, 0,34 mmol) under en
 atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med

- N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med H₂O (50 mL) og den vannholdige fasen ble ekstrahert med EtOAc (50 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert og vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi
- 5 (petroleumeter/EtOAc = 5/2 (v/v)) for å gi forbindelse 33 (1,0 g, 78 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 (M + H)⁺.

- [0440] Trinn g.** Til en omrørt løsning av forbindelse 33 (250 mg, 0,37 mmol) i dioksan (3 mL) ble det dråpevis tilsatt 4.0N HCl i dioksan (3 mL) ved rt. Etter
- 10 omrøring ved rt i 4 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): *m/z* 475.3 (M + H)⁺.

- [0441] Trinn h.** Deretter ble HCl-saltet suspendert i THE (5 mL) og DIPEA (0,35
- 15 mL) og N-Moc-L-Val-OH (130 mg, 0,74 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 15 min, HATU (340 mg, 0,89 mmol) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt ved rt for ytterligere 2 h. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 34. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) (5 8.04-8.06 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H),
- 20 7.70-7.71 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 2H), 7.60-7.61 (m, 2H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.17-2.32 (m, 6H), 2.12 (s, 2H), 0.93 - 0.97 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 789.4 (M+H)⁺.

Referanse EKSEMPEL 6 - Syntese av forbindelser med formelen IIII



Scheme 5-1

Skjema 5-1

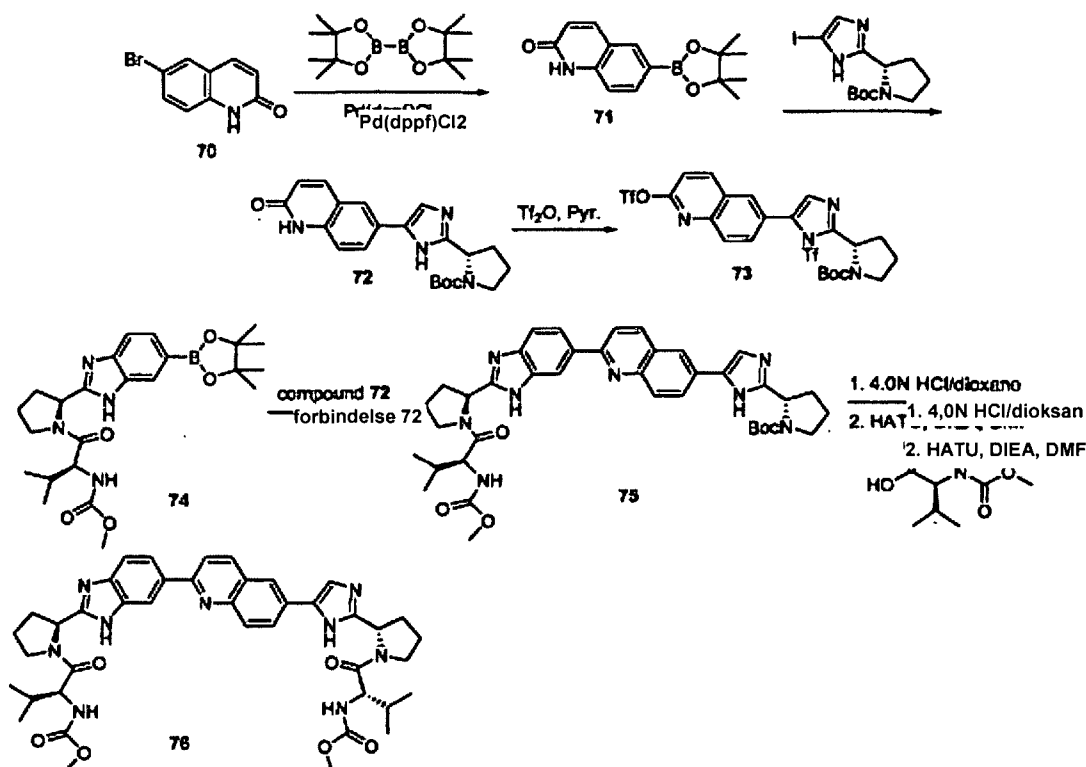
[0442] Trinn a Med referanse til skjema 5-1, ble det til en oppløsning av forbindelse 65 (300 mg, 1,05 mmol), (5)-tert-butyl-2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-pyrrolidin-1-karboksylat (1,14 g, 2,75 mmol) og NaHCO₃ (740 mg, 8,80 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og H₂O (10 mL) tilsatt Pd(dppf)Cl₂ (179 mg, 0,220 mmol) ved rt under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med DCM (100 mL) og vann (25 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensed ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 66 (650 mg, 86 %). LC-MS (ESI): *m/z* 699.4 (M+H)⁺.

[0443] Trinn b. Til en løsning av forbindelse 66 (110 mg, 0,16 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4,0 N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt direkte i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI): *m/z* 499.3 (M+H)⁺.

[0444] Trinn c. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2 mL), etterfulgt av tilsetning av DIEA (207 mg, 16 mmol), N-Moc-L-Val-OH (68 mg, 0,39 mmol) og HATU (148 mg, 0,39 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 15 min, ble

reaksjonsblandingen hellet i vann. Det faste stoffet ble innsamlet ved filtrering og rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 67. LC-MS (ESI) m/z 813.4 (M + H)⁺

5 Referanse EKSEMPEL 6 - Syntese av forbindelser med formelen IIId



Scheme 6-1

Skjema 6-1

- [0445] Trinn a. Med henvisning til skjema 6-1, ble en blanding av forbindelse 70 (8.00 g, 35.7 mmol, innkjøpt fra Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin, USA), bis(pinakolato)diboron (10.9 g, 42.8 mmol), K₂CO₃ (10,50 g, 107,1 mmol) i 1,4-dioksan (600 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)Cl₂ (2,9 g, 3,6 mmol) ved rt under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C i 3 h under en atmosfære av N₂, ble reaksjonsblandingen kjølt til rt og filtrert gjennom Cellie545. Filterkaken ble vasket med EtOAc (100 mL x 3). Filtratet ble konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (500 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 1/1 (v/v)) for å gi forbindelse 71

(8,28 g, 86 % utbytte) som et lysebrunt, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 272.1 (M + H)+.

[0446] Trinn b. Til en blanding av forbindelse 71 (5,90 g, 21,8 mmol), (S)-tert-butyl-2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (9,50 g, 26,2 mmol) og NaHCO₃ (7,30 g, 87,2 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (500 mL) og vann (150 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (3,6 g, 4,4 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (250 mL) og H₂O (50 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 72 (5,30 g, 64 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 381.2 (M + H)+.

[0447] Trinn c. Til en løsning av forbindelse 72 (2,0 g, 5,26 mmol) i 40 mL pyridin ble det dråpevis tilsatt Tf₂O (3,71 g, 13,1 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 4/1 (v/v)) for å gi forbindelse 73 (2,04 g, 60 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 645.1 (M + H)+.

20

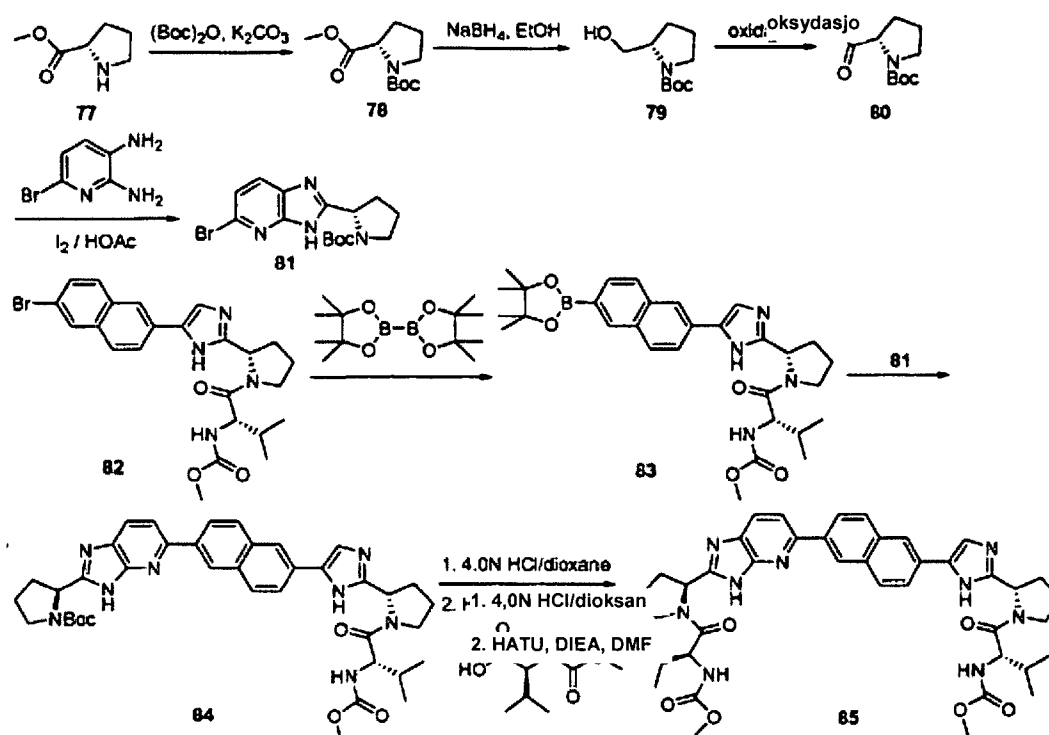
[0448] Trinn d. Til en blanding av forbindelse 73 (500 mg, 0,78 mmol), metyl (S)-3-metyl-1-okso-14(S)-2-(6 - (4,4,5,5-tertamethyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-benzo [d] imidazol-2-yl)butan-2-ylkarbammat (74) (419 mg, 0,89 mmol) og NaHCO₃ (299 g, 3,56 mmol) i 1,2 - dimetoksyetan (60 mL) og vann (20 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (147 mg, 0,18 mmol) ved rt under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære med N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL) og vann (25 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 1:1 (v/v)) for å gi forbindelse 75 (0,40 g, 64 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 707.4 (M + H)+.

[0449] Trinn e. Til en løsning av forbindelse 75 (114 mg, 0,161 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 3 h, ble

reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 607.3 ($M + H$)⁺.

- 5 **[0450] Trinn f.** Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2 mL), etterfulgt av tilsetning av Et3N (0,11 mL, 0,81 mmol), N-Moc-L-Val-OH (32 mg, 0,18 mmol) og HATU (69 mg, 0,18 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 76. LC-MS (ESI): m/z 764.4 ($M + H$)⁺.

10



Scheme 6-2

Skjema 6-2

- [0451] Trinn a.** Med henvisning til skjema 6-2, ble det til en løsning av forbindelse 78 (50,0 g, 0,30 mol) i THE (500 mL) og H₂O (500 mL) tilsatt K₂CO₃ (83 g, 0,60 mol) og (Boc)₂O (73,0 g, 0,330 mol). Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble ekstrahert med EtOAc (250 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi

råforbindelse 78 (62 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 230.1 (M + H)+.

[0452] Trinn b. Til en løsning av forbindelse 78 (60,0 g, 260 mmol) i EtOH (1 L) ble det tilsatt NaBH₄ (50,0 g, 1,30 mol) ved rt. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av aceton (10 mL). Den resulterende blandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (500 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket i vakuum. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/1 (v/v)) for å gi forbindelse 79 (42,0 g, 80 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 202.1 (M + H)+.

[0453] Trinn c. Til en løsning av forbindelse 79 (30,0 g, 150 mmol) og DMSO (35,0 g, 450 mmol) i DCM (1 L) ble det tilsatt oksalyl-klorid (28,0 g, 220 mmol) ved -78 °C. Etter omrøring ved -78 °C i 4 h, ble reaksjonsblandingen tilsatt Et₃N (60,0 g, 600 mol) og den resulterende blanding ble omrørt i ytterligere 1 h ved -78 °C. Deretter ble reaksjonen stanset ved tilsetning av H₂O. Det organiske laget ble separert og det vannholdige laget ble ekstrahert med DCM (200 mL x 2). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelse 80 (22,0 g) som en fargeløs olje, som ble anvendt umiddelbart uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 200.1 (M + H)+.

[0454] Trinn d. En blanding av forbindelse 80 (7,7 g, 38,5 mmol), 6-brompyridin-2,3-diamin (8,0 g, 42,8 mmol) (PCT Intl. Appl. **WO 2008021851**), og jod (1,08 g, 4,28 mmol) i AcOH (30 mL) ble rørt ved rt over natten. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert ved tilsetning av mettet vannholdig NaHCO₃. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med EtOAc (200 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 80/1 (v/v)) til å gi forbindelse 81 (7,8 g, 55 % utbytte). LC-MS (ESI) m/z 367.1 (M + H)+.

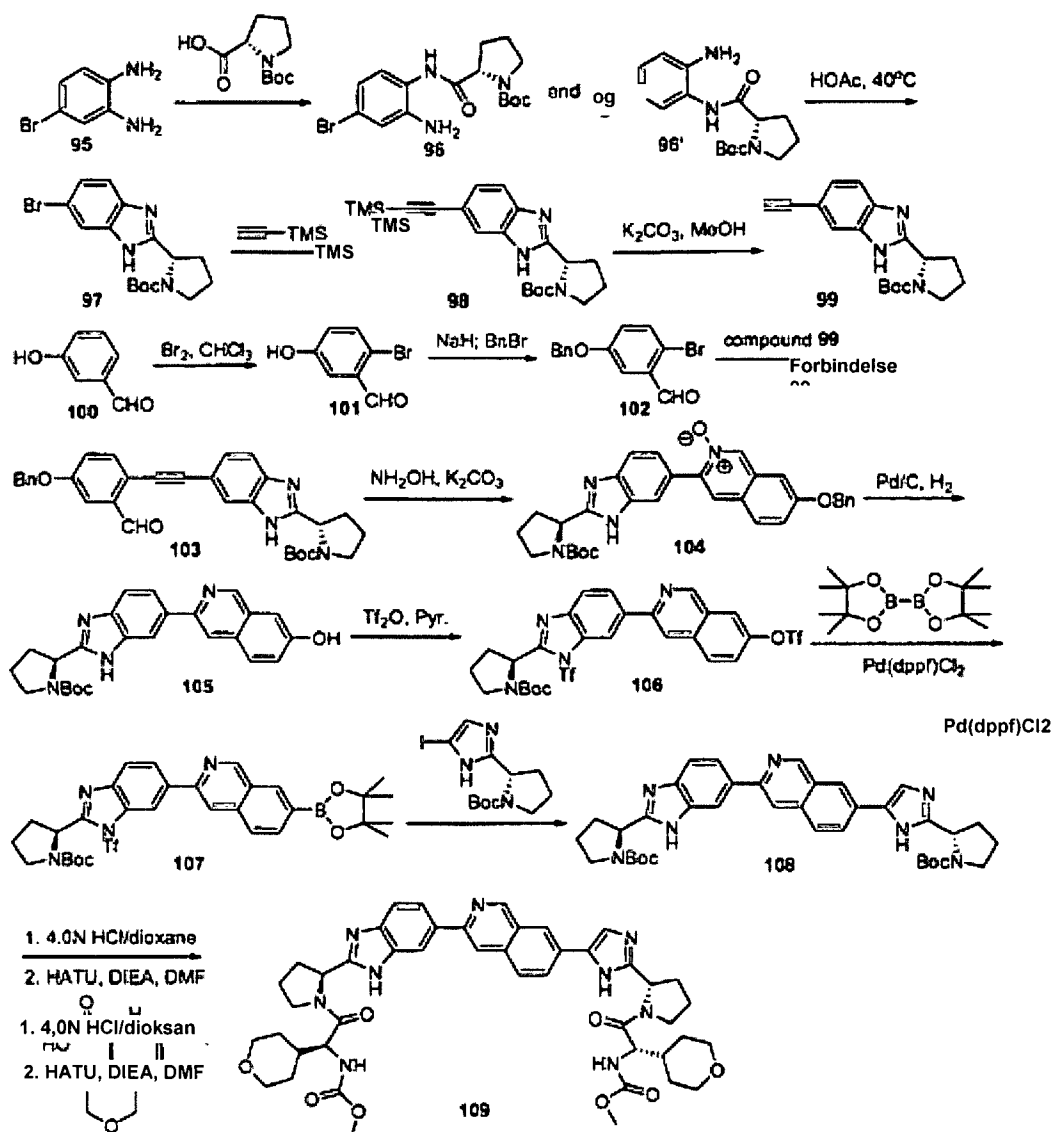
[0455] Trinn e. En blanding av forbindelse 82 (10,0 g, 20,1 mmol), bis(pinakolato)diboron (7,65 g, 30,1 mmol), kaliumacetat (6,89 g, 70,3 mmol), og

Pd(dppt)C12-CH₂C12 (886 mg, 1,0 mmol) i 1,4-dioksan (200 mL) ble omrørt ved 80 °C i 3 h under en atmosfære av N₂. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom CELITETm545 og filterkaken ble vasket med EtOAc (200 mL x 3). Filtratet ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og
 5 resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 50/1 (v/v)) for å gi forbindelse 83 (9,8 g, 89 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z* 547.3 (M + H)⁺.

[0456] Trinn f. En blanding av forbindelse 81 (2,0 g, 5,4 mmol), forbindelse 83
 10 (2,9 g, 5,4 mmol), NaHCO₃ (1,60 g, 18,9 mmol) og Pd(dppf)C12.CH₂C12 (239 mg, 0,27 mmol) i 1, 2-dimetoksyetan (90 mL) og vann (30 mL) ble omrørt ved 80 °C over natten under en atmosfære av N₂. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble tilsatt DCM (200 mL) og vann (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og
 15 resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 80/1 (v/v)) for å gi forbindelse 84 (1,5 g, 40 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z* 707.4 (M + H)⁺.

[0457] Trinn g. Til en løsning av forbindelse 84 (200 mg, 0,28 mmol) i 3 mL
 20 dioksan ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (3 mL). Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) *m/z* 607.3 (M + H)⁺.

[0458] Trinn h. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (3 mL) og den resulterende blandingen ble tilsatt Et₃N (0,20 mL, 1,4 mmol), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0,31 mmol) og HATU (118 mg, 0,31 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi
 25 forbindelse 85. LC-MS (ESI): *m/z* 764.4 (M + H)⁺.



Scheme 6-3

- [0459] **Trinn a.** Med henvisning til Skjema 6-3, ble det til en løsning av N-Boc-L-Pro-OH (29 g, 135 mmol) og DIPEA (29 g, 225 mmol) i THE (500 mL) tilsatt HATU (51 g, 135 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 10 min, ble 4-brombenzen-1,2-diamin (95) (25 g, 135 mmol) tilsatt, og den resulterende løsning ble rørt ved rt i ytterligere flere timer. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (500 mL). Den resulterende blandingen ble vasket med vann flere ganger (100 mL x 3) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i vakuum for å gi råforbindelsene 96 og 96', som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): *m/z* 384.1 (M+H)⁺.

[0460] Trinn b. En blanding av råforbindelsene 96 og 96' oppnådd ved reaksjonen ovenfor i AcOH (1000 mL) ble omrørt ved 40 °C i 12 h. Deretter ble reaksjonsblandingen forsiktig nøytralisert ved tilsetning av mettet vannholdig
 5 natriumbikarbonat-oppløsning for å justere pH-verdien til 8. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med EtOAc flere ganger (250 mL x 3). Ekstraktene ble kombinert, vasket med vann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 4/1 (v/v)) for å gi forbindelse 97 (35 g, 71 % utbytte) som
 10 et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 366.1 (M+H)⁺.

[0461] Trinn c. En blanding av forbindelse 97 (10,0 g, 27,3 mmol), trimetylsilylacetylen (4,0 g, 41,0 mmol), DIPEA (3,5 g, 27,3 mmol), Cul (220 mg, 1,15 mmol), PPh₃ (1,2 g, 4,6 mmol), og Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,6 g, 2,3 mmol) i vannfri
 15 THF (200 mL) ble oppvarmet med tilbakeløp over natten under en atmosfære av N₂. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (250 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 3/1 (v/v)) for å gi forbindelse 98 (7,8 g, 85 % utbytte). LC-
 20 MS (ESI): *m/z* 384.2 (M+H)⁺.

[0462] Trinn d. En blanding av forbindelse 98 (7,7 g, 20 mmol) og K₂CO₃ (27,6 g, 0,2 mol) i THF (150 mL) og MeOH (150 mL) ble rørt ved rt i 3 h. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom CELITETm 545 og filterkaken ble vasket
 25 med EtOAc (100 mL x 3). Filtratet ble konsentrert og resten ble fortynnet med DCM (250 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 99 (4,7 g, 75% utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 312.2 (M+H)⁺.

30

[0463] Trinn e. Til en løsning av m-hydroksybenzaldehyd (100) (30,0 g, 0,24 mol) i tørr CHCl₃ (245 mL) ble det sakte tilsatt bromin (12,36 mL, 0,24 mol) over 40-45 min ved rt. Etter endt tilsetning, ble reaksjonsblandingen rørt ved rt i 3 h. Deretter ble mettet vannholdig NaHCO₃ forsiktig tilsatt for å nøytralisere blandingen. Det

organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 101 (37 g) som et brunt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 200.9 (M + H)⁺.

- 5 **[0464] Trinn f.** Til en løsning av forbindelse 101 (10 g, 49,8 mol) i vannfritt THF/DMF (5/1 (v/v), 120 mL) ble det tilsatt NaH (2,0 g, 51 mmol, 60 % dispersjon i mineralolje) ved 0 °C under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved rt i 30 min, ble blandingen tilsatt benzylbromid (8,7 mL, 73 mmol) i løpet av 20-25 min. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt over natten, og reaksjonen ble stanset ved
- 10 tilsetning av mettet vannholdig NH₄C1 (50 mL). Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (150 mL) og vann (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 102 (11 g, 77 % utbytte).
- 15 LC-MS (ESI): *m/z* 291.0 (M + H)⁺.

- [0465] Trinn g.** En blanding av forbindelse 99 (2,80 g, 9,0 mmol), forbindelse 102 (2,6 g, 9,0 mmol), Pd(PPh₃)₂C12 (6,3 g, 0,9 mmol), CuI (2,55 g, 1,34 mmol), Et₃N (2,5 mL, 1,8 mmol) og PPh₃ (4,7 g, 1,8 mmol) i DMF (100 mL) ble omrørt
- 20 ved 60 °C i 12 h. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med EtOAc (150 mL) og vann (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 103 (4,0 g, 86 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 522.2 (M + H)⁺.

25

- [0466] Trinn h.** Til en løsning av forbindelse 103 (4,1 g, 7,9 mmol) i EtOH (100 mL) ble det henholdsvis tilsatt hydroksylamin hydroklorid (650 mg, 9,4 mmol) og NaOAc (770 mg, 9,4 mmol), ved rt. Etter omrøring ved 60 °C i 2 h, ble reaksjonsblandingen tilsatt K₂CO₃ (1,64 g, 11,85 mmol) og vann (20 mL). Den
- 30 resulterende blandingen blir oppvarmet ved tilbakeskylling i 12 h. Deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (200 mL) og vann (20 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-

kolonnekromatografi (petroleumseter/acetone = 5/1 (v/v) til DCM/MeOH = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 104 (1,5 g, 36 % utbytte). LC-MS (ESI): m/z 537.2 (M+H)+.

[0467] Trinn i. En blanding av forbindelse 104 og 10 % Pd/C (1,5 g) i MeOH (50 mL) ble omrørt ved rt over natten under en atmosfære av H₂. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom CELITETm545, og filterkaken ble vasket med MeOH (50 mL x 3). Filtratet ble konsentrert og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi for å gi forbindelse 105 (670 mg, 56 % utbytte). LC-MS (ESI): m/z 431.2 (M + H)+.

10

[0468] Trinn j. Til en løsning av forbindelse 105 (650 mg, 1,5 mmol) i vannfri pyridin (711 mg, 9,0 mmol) ble det tilsatt Tf₂O (1,07 g, 3,8 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumseter/EtOAc = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 106 (720 mg, 69% utbytte). LC-MS (ESI): m/z 695.1 (M + H) +.

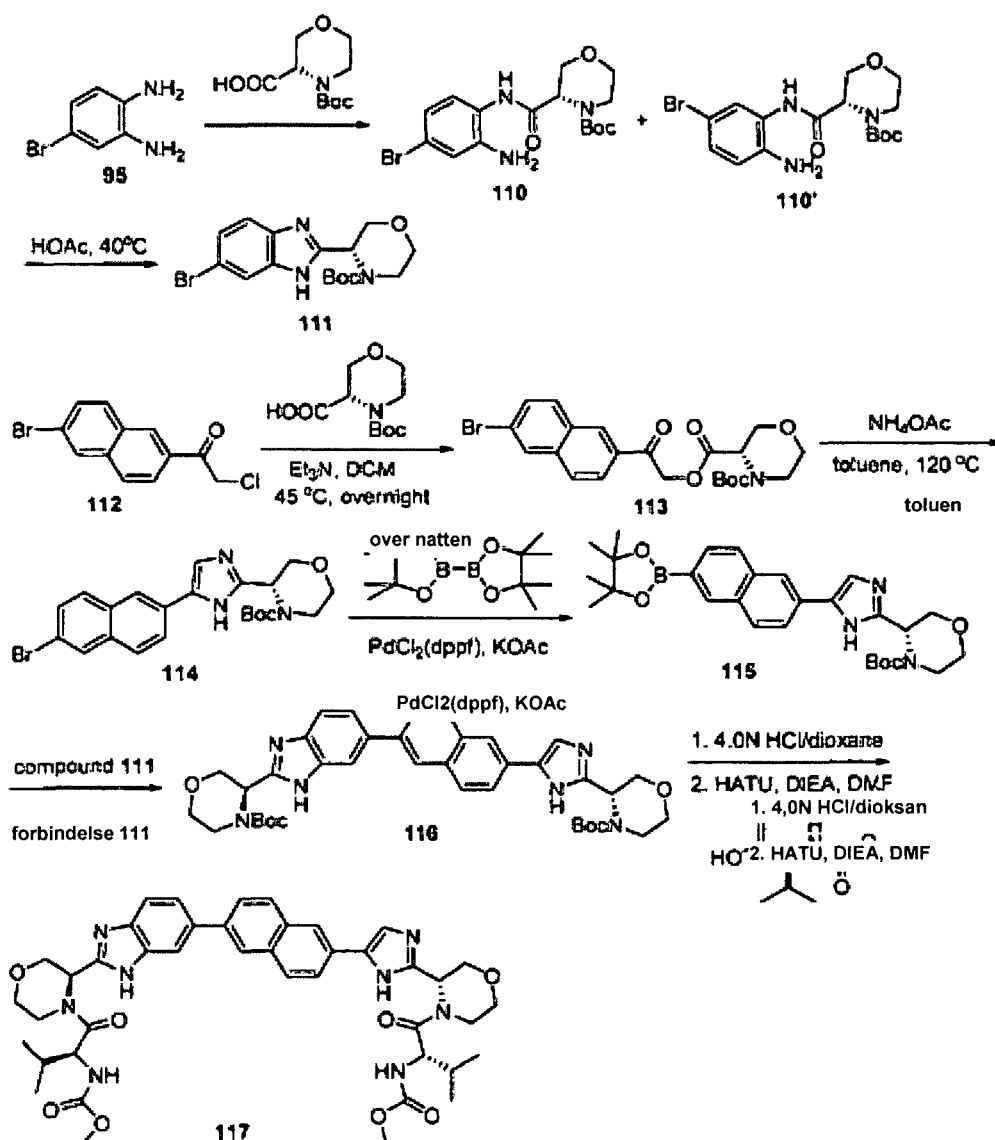
[0469] Trinn k. En blanding av forbindelse 106 (410 mg, 0,6 mmol), bis(pinakolato)diboron (227 mg, 0,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol), og KOAc (235 mg, 2,4 mmol) i dioksan (15 mL) ble omrørt ved 80 °C i 1 h under en atmosfære av N₂. Reaksjonsblandingen ble anvendt i neste trinn uten noen opparbeidelse. LC-MS (ESI): m/z 673.2 (M + H) +.

[0470] Trinn l. Til den ovenfor angitte reaksjonsblanding ble det tilsatt (S)-tert-butyl 2-(5-jod-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidine-1-karboksylat (370 mg, 1,02 mmol), fulgt av NaHCO₃ (201 mg, 2,4 mmol), 1,2-dimetoksyetan (4 mL), vann (2 mL), og Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C i 2 h under en atmosfære av N₂, ble reaksjonsblandingen tilsatt K₂CO₃ (691 mg, 5 mmol) og MeOH (20 mL). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble blandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med EtOAc (150 mL) og vann (50 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi

30

(petroleumeter/EtOAc = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 108 (140 mg, 36 % utbytte; to trinn fra forbindelse 107). LC-MS (ESI) m/z 650.3 (M + H)⁺.

- [0471] Trinn m.** Til en løsning av forbindelse 108 (135 mg, 0,2 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4 N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble tørket *i vakuum* for å gi et HCl-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LCMS (ESI): m/z 450.2 (M + H)⁺.
- [0472] Trinn n.** Deretter ble HCl-salt oppløst i DMF (2 mL) og den resulterende blandingen ble det tilsatt DIPEA (0,33 ml, 2,0 mmol), N-THPoc-L-Val-OH (108 mg, 0,50 mmol), og HATU (190 mg, 0,50 mmol). Etter omrøring ved rt i 15 min, ble reaksjonsblandingen hellet i isvann. Det faste stoffet ble innsamlet ved filtrering og ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 109. LC-MS (ESI): m/z 848.4 (M + H)⁺.



Scheme 6-4

[0473] **Trinn a.** Med henvisning til ~~s. Skjema 6-4~~, ble det til en løsning av (S)-4-(tert-butoksykarbonyl)morfin-3-karboksylsyre (4,1 g, 22,0 mmol) og DIPEA (4,3g, 33,0 mmol) i THE (100 mL) tilsatt HATU (4,6 g, 20,0 mmol) ved rt. Etter omrøring i 5 min, ble reaksjonsblandingen tilsatt HATU (7,6 g, 20,0 mmol), og den resulterende blanding ble rørt ved rt i 2 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (200 mL) og vann (50 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi en rå blanding av forbindelsene 110 og 110'

(10 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 400.1 (M + H) +.

- [0474] Trinn b.** En blanding av forbindelsene 110 og 110' (10 g) i AcOH (50 mL) ble omrørt ved 40 °C i 16 h. Deretter ble reaksjonsblandingen tilsatt til isvann (200 mL) og nøytralisert ved tilsetning av mettet vannholdig Na₂CO₃ for å justere pH-verdien til pH 8. Den resulterende blanding ble ekstrahert med EtOAc (100 mL x 3), og ekstraktene ble kombinert, vasket med saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/3 (v/v)) for å gi forbindelse 111 (4,5 g, 60 % utbytte, to trinn fra 95) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 382.1 (M + H) +.

- [0475] Trinn c.** En oppløsning av 1-(6-bromonaftalen-2-yl)-2-kloroetanon (112) (27,0 g, 95,2 mmol) i DCM (200 mL) ble det tilsatt henholdsvis (S)-4-(tert-butoksykarbonyl)morfin-3-karboksylysyre (20,0 g, 86,6 mmol) og Et₃N (60,0 mL, 433 mmol). Etter omrøring ved 45 °C over natten, ble reaksjonsblandingen vasket med henholdsvis mettet vannholdig NaHCO₃ (50 mL), mettet vannholdig NH₄Cl (50 mL) og saltvann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 113 (41,4 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 478.1 (M + H) +.

- [0476] Trinn d.** En blanding av råforbindelse 113 (41,4 g) og NH₄OAc (100g, 1,30 mol) i toluen (300 mL) ble omrørt ved 120 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med EtOAc (500 mL). Blandingen ble vasket med vann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 6/1 til 1/1 (v/v)) for å gi forbindelse 114 (24 g, 61 % utbytte, to trinn fra 112) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 458.1 (M + H)

30

[0477] Trinn e. Til en blanding av forbindelse 114 (3 g, 6,55 mmol), bis(pinakolato)diboron (1,83 g, 7,2 mmol) og K₂CO₃ (1,67 g, 17,03 mmol) i 1,4-dioksan (100 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12.DCM (0,8 g, 0,98 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av

N₂, ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom CELITETm545 og filterkaken ble vasket med EtOAc (100 mL x 3). Filtratet ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 50/1 (v/v)) til å gi forbindelse 115 (2,0 g, 61 %
5 utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 506.3 (M + H) +.

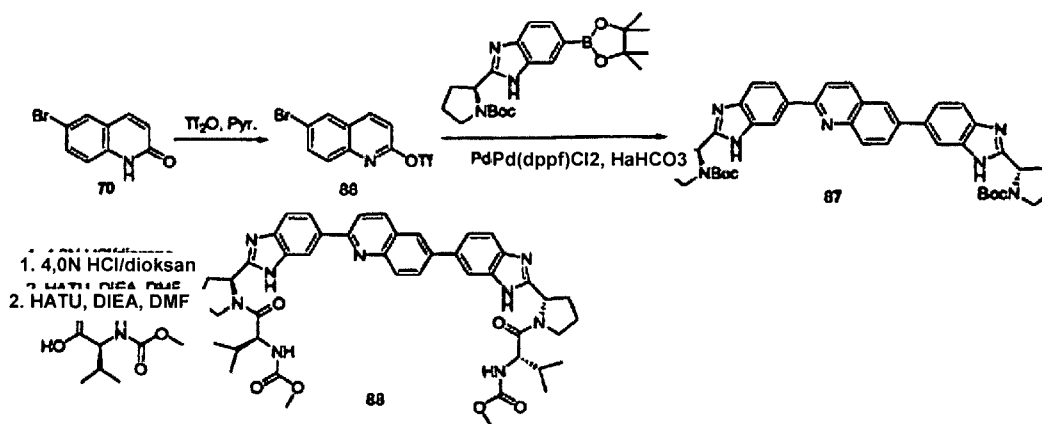
[0478] Trinn f. Til en blanding av forbindelse 111 (500 mg, 1,3 mmol), forbindelse 115 (900 mg, 1,78 mmol), og NaHCO₃ (328 mg, 3,9 mmol) i DME (15 mL) og vann (2 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12-DCM (106 mg, 0,13 mmol) under en
10 atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av N₂, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL) og vann (25 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 4/1 (v/v)) for å gi forbindelse 116
15 (310 mg, 35 % utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 703.3 (M + Na) +.

[0479] Trinn g. Til en omrørt løsning av forbindelse 116 (150 mg, 0,31 mmol) i dioksan (3,0 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (3,0 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for
20 å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0480] Trinn h. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (3,0 mL) og den resulterende blandingen ble tilsatt henholdsvis DIPEA (0,43 mL, 2,5 mmol), N-Moc-L-Val-OH (136 mg, 0,78 mmol) og HATU (353 mg, 0,93 mmol). Etter
25 omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 117. LC-MS (ESI): *m/z* 795.4 (M + H) +.

Referanse EKSEMPEL 7 - Syntese av forbindelser med formelen IIIg

156



Scheme 7-1
Skjema 7-1

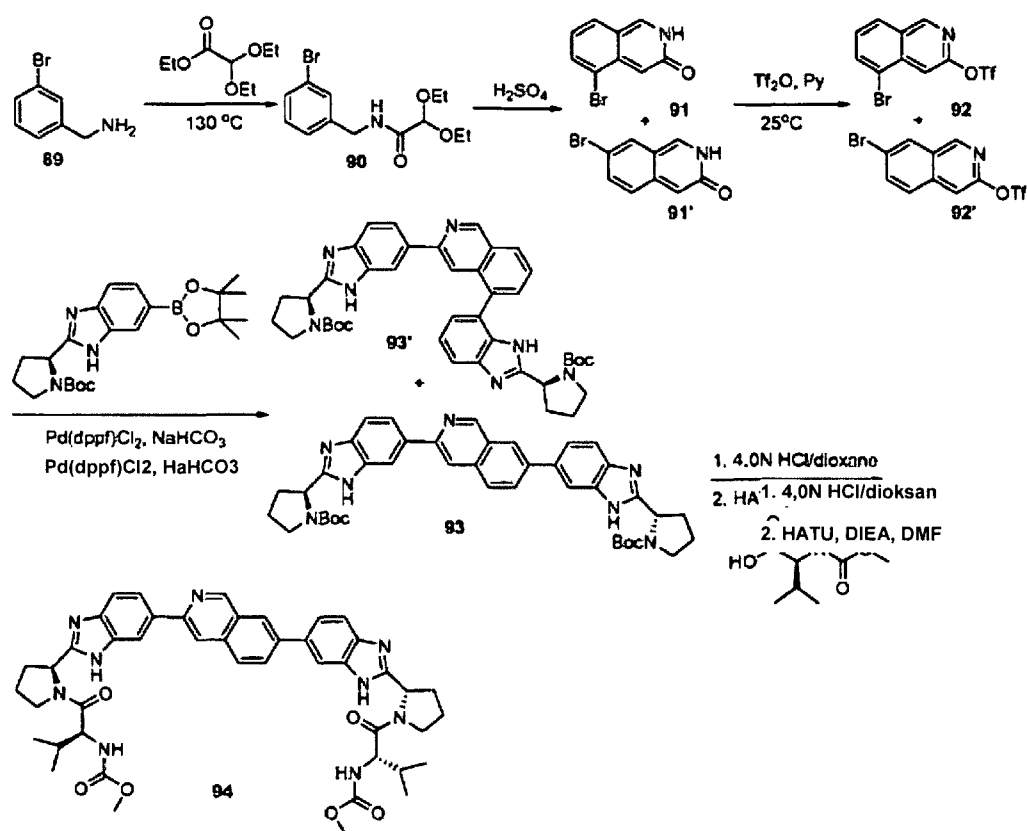
[0481] Trinn a. Ifølge skjema 7-1, ble det til en løsning av 6-bromoquinolin-2
(1H)-on (70) (0,40 g, 1,8 mmol) i vannfri pyridin (12 mL) ble tilsatt dråpevis med
5 Tf2O (0,81 g, 2,9 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og ved rt i 3 h, ble
reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble oppløst i DCM (100 mL) og den
resulterende blanding ble vasket med vann (25 mL x 3) og tørket med vannfritt
Na2SO4. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-
kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 2/1 (v/v)) for å gi forbindelse 86
10 (0,54 g, 84% utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ES1) m/z 355.9 (M + H)+.

[0482] Trinn b. Til en blanding av forbindelse 86 (0,54 g, 1,5 mmol), (S)-tert-butyl
246-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-benzo [d]imidazol-2-
yl)pyrrolidin-1-karboksylat (1,24 g, 3,0 mmol) og NaHCO3 (1,01 g, 12,0 mmol) i
15 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og H2O (10 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)Cl2 (0,27 g, 0,3
mmol) ved rt under en atmosfære av N2. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble
reaksjonsblandingen konsentrert. Resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL) og
vann (25 mL). Den organiske fasen ble isolert, vasket med saltvann og tørket
med vannfritt Na2SO4. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved silikagel-
20 kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/1 (v/v)) for å gi forbindelse 87 (1,0
g, 95% utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 700.4 (M + H)+.

[0483] Trinn c. Til en løsning av forbindelse 87 (100 mg, 0,14 mmol) i dioksan (2
mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 4 h, ble
25 reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt,

som ble anvendt direkte i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 500.2 (M + H)+.

- [0484] Trinn d.** Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2 mL) og den resulterende blandingen ble tilsatt henholdsvis Et₃N (0,20 mL, 1,4 mmol), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0,32 mmol) og HATU (122 mg, 0,32 mmol). Etter omrøring ved rt i 30 min, ble reaksjonsblandingens konsentrert og resten ble renses ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 88. LC-MS (ESI): m/z 814.3 (M + H)+.



Scheme 7-2

Skjema 7-2

- [0485] Trinn a.** Ifølge skjema 7-2, ble en blanding av forbindelse 89 (7.44 g, 40.0 mmol) og etyl-2,2-dietoksyacetat (9,15 g, 52,0 mmol) omrørt ved 130 °C i 7 h. Reaksjonsblandingens ble oppløst i petroleumeter (250 mL). Den resulterende blandingen ble behandlet med henholdsvis mettet aq. NH₄Cl og saltoppløsning, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket i

vakuum for å gi råforbindelse 90 (11,4 g) som en gul olje, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 316.0 (M + H)+.

[0486] Trinn b. En blanding av forbindelse 90 (12,4 g, 40 mmol) i kons. H₂SO₄ (50 mL) ble rørt ved rt i 5 h. Deretter ble reaksjonsblandingen helt i isvann. Suspensjonen ble filtrert, og filtratet ble nøytralisert med 10 % NH₄OH. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi en blanding av forbindelsene 91 og 91'. LCMS (ESI) m/z 224.0 (M + H)+.

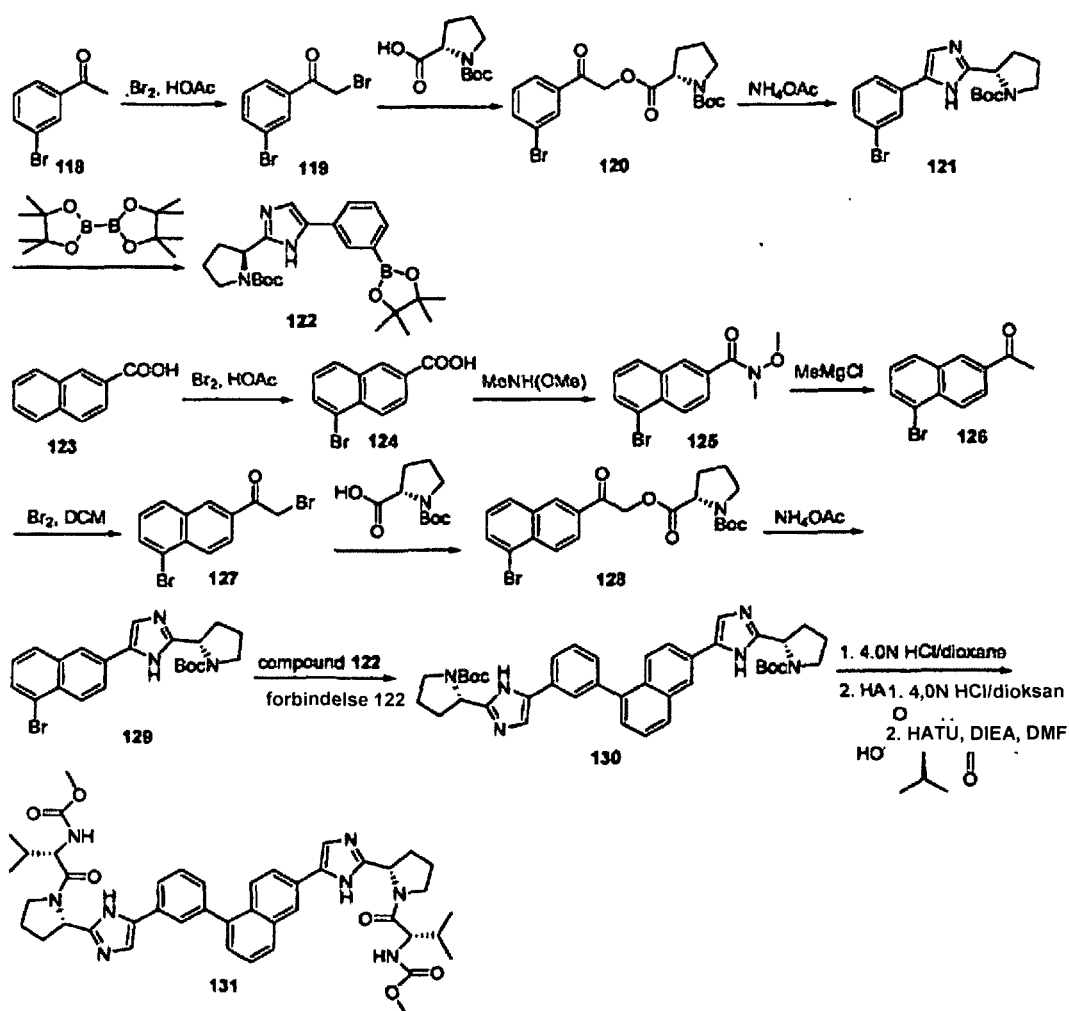
[0487] Trinn c. En blanding av forbindelsene 92 og 92' (222 mg, 1,0 mmol) i vannfri pyridin (5 mL) ble tilsatt Tf₂O (0,5 mL) ved 0 °C. Etter røring ved rt i 8 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble oppløst i DCM (50 mL). Blandingen ble vasket med vann (25 mL x 3) og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (EtOAc/petroleumeter = 5/1 (v/v)) for å gi en blanding av forbindelse 92 og 92' (160 mg, 45 % utbytte) som en gul olje. LC-MS (ESI) m/z 355.9 (M H)+.

[0488] Trinn d. Til en blanding av forbindelse 92 og 92' (160 mg, 0,45 mmol), (S)-tert-butyl 2-(6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-benso [d]imidazol-2-yl)pyrolidin-1-karboksylat (463 mg, 1,12 mmol) og NaHCO₃ (227 mg, 2,7 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (30 mL) og vann (10 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C₁₂H₂₂O₂ (80 mg, 0,09 mmol) ved rt under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (100 mL) og vann (20 mL). Den organiske fasen ble isolert, vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 1/1 (v/v)) for å gi forbindelse 93 (180 mg, 57 % utbytte) og forbindelse 93' (60 mg, 19 % utbytte). LC-MS (ESI) m/z 700.4 (M + H)+.

[0489] Trinn e. Til en løsning av forbindelse 93 (100 mg, 0,14 mmol) i dioksan (2 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2 mL). Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI) m/z 500.2 (M + H)+.

- [0490] Trinn d.** Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2 mL) og blandingen ble tilsatt henholdsvis Et₃N (0,2 mL, 1,4 mmol), N-Moc-L-Val-OH (55 mg, 0,32 mmol) og HATU (122 mg, 0,32 mmol). Etter omrøring ved rt i 1 h, ble
- 5 reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensert ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 94. LC-MS (ESI): m/z 814.4 (M + H)⁺.

Referanse EKSEMPEL 8 - Syntese av forbindelser med formelen IIe



Scheme 8-1

Skjema 8-1

- [0491] Trinn a.** Med hensvisning til skjema 8-1, ble det til en løsning av forbindelse 118 (57,5 g, 290 mmol) i HOAc (100 mL) sakte tilsatt Br₂ (49,0 g, 290 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen sakte tilsatt

mettet, vannholdig NaHCO₃. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 119 (60 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 276.9 (M+ H) +.

5

[0492] Trinn b. Til en oppløsning av forbindelse 119 (25,0 g, 89,9 mmol) i CH₃CN (100 mL)

ble det tilsatt (S)-N-Boc-Pro-OH (19,4 g, 89,9 mmol), fulgt av Et₃N (37,35 ml, 269,7 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen

10 konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (250 mL). Blandingen ble vasket med vann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi forbindelse 120 (37 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 313.2 (M-100+H)+.

15 **[0493] Trinn c.** En blanding av råforbindelse 120 (37 g) og NH₄OAc (69,2 g, 899 mol) i xylen (100 mL) ble omrørt ved 140 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (500 mL). Blandingen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 10/1 (v/v)) for å

20 gi forbindelse 121 (12 g, 40 % utbytte, tre trinn fra 119) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 392.1 (M + H) +.

[0494] Trinn d. Til en blanding av forbindelse 121 (3 g, 7,65 mmol),

bis(pinakolato)diboron (4,24 g, 16,8 mmol), KOAc (1,87 g, 19,1 mmol) i 1,4-

25 dioksan (200 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)C12 (624 mg, 0,765 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten under en atmosfære av N₂, ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom CELITETm545 og filterkaken ble vasket med EtOAc (100 mL x 3). Filtratet ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-

30 kolonnekromatografi (petroleumeter/acetone = 8:1 (v/v)) for å gi forbindelse 122 (2,9 g, 86 % utbytte) som et grått, fast stoff. LC-MS (ESI) m/z 440.3 (M + H)+.

[0495] Trinn e. Til en kokende oppløsning av 2-naftosyre (123) (50,0 g, 290 mmol) i HOAc (100 mL) ble langsomt tilsatt en blanding av Br₂ (46,3 g, 290 mmol)

og 12 (1,25 g, 43,5 mmol). Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen kokt under tilbaketilbake i 30 min. Reaksjonsblandingen ble kjølt til rt og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med HOAc og tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 124 (50 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 251.0 (M + H)⁺.

[0496] Trinn f. En blanding av forbindelse 124 (10,0 g, 39,8 mmol) i CH₃CN (200 mL) ble tilsatt EDCI (18,3 g, 95,5 mmol), Et₃N (16,08 mL, 159,2 mmol) og N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid (4,8 g, 50 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med DCM (250 mL). Blandingen ble vasket med henholdsvis mettet vannholdig NH₄Cl, mettet vannholdig NaHCO₃ og saltoppløsning, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 8/1 (v/v)) for å gi forbindelse 125 (3,6 g, 31% utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 294.0 (M + H)⁺.

[0497] Trinn g. Til en oppløsning av forbindelse 125 (3,60 g, 12,2 mmol) i THF (150 mL) ble det langsomt tilsatt 3M MeMgCl i THF (8,31 mL) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 1 h og ved rt i 1 h, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av mettet vannholdig NH₄Cl (5 mL). Løsemidlet ble fjernet og resten ble fortynnet med DCM. Blandingen ble vasket med vann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/AcOEt = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 126 (3,05 g, 100 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 249.0 (M + H)⁺.

[0498] Trinn h. Til en løsning av forbindelse 126 (3,05 g, 12,2 mmol) i DCM (100 mL) ble det langsomt tilsatt Br₂ (1,93 g, 12,2 mmol) i DCM (10 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av mettet, vannholdig NaHCO₃ (10 mL). Det organiske laget ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 127 (4,0 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 326.9 (M + H)⁺.

[0499] Trinn i. Til en løsning av råforbindelse 127 (4,0 g) i CH₃CN (15 mL) ble det tilsatt (S)-N-Boc-L-Pro-OH (3,14 g, 14,6 mmol) og Et₃N (3,70 g, 36,6 mmol). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (200 mL). Deretter ble blandingen vasket med henholdsvis
 5 mettet vannholdig NH₄Cl og vann, og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet, og resten ble tørket *i vakuum* for å gi råforbindelse 128 (5,6 g), som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): *m/z* 462.1 (M + H)⁺.

[0500] Trinn j. En blanding av råforbindelse 128 (5,6 g) og NH₄OAc (9,36 g, 122
 10 mmol) i toluen (80 mL) ble omrørt ved 110 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med DCM (250 mL). Blandingen ble vasket med vann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 5/1 (v/v)) for å gi forbindelse 129 (3,0 g, 56 utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 442.1
 15 (M + H)⁺.

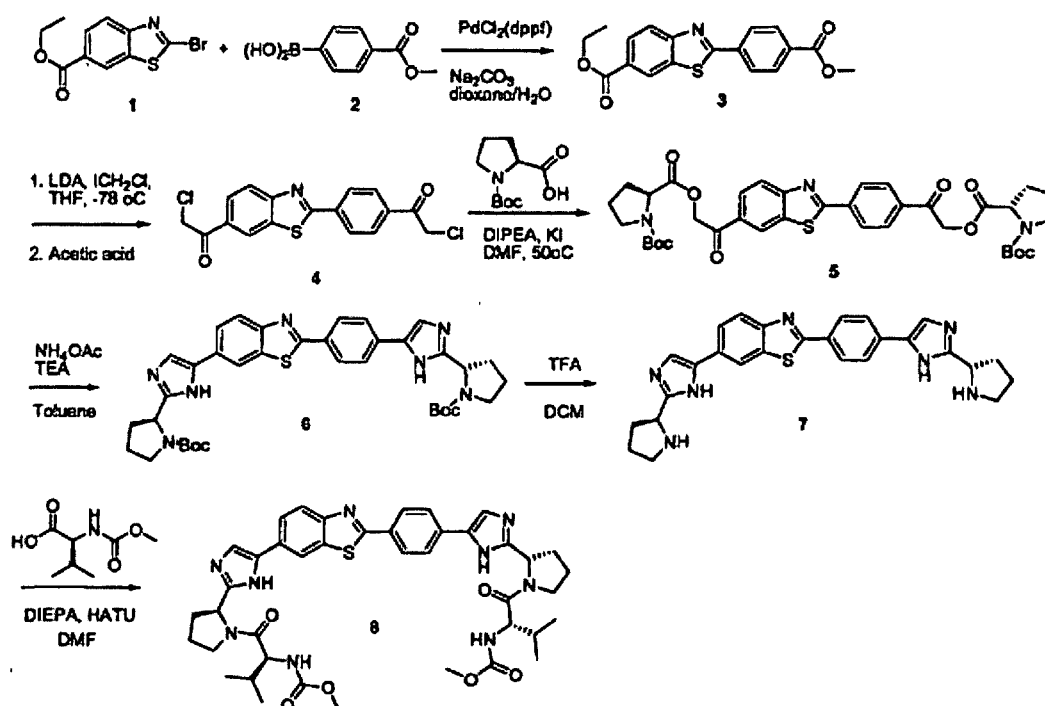
[0501] Trinn k. Til en blanding av forbindelse 122 (633 mg, 1,44 mmol), forbindelse 129 (500 mg, 1,31 mmol), og NaHCO₃ (330 mg, 3,01 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (15 mL) og vann (2 mL) ble det tilsatt Pd(dppf)Cl₂ (107 mg, 0,131
 20 mmol) under en atmosfære av N₂. Etter omrøring ved 80 °C over natten, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble fortynnet med EtOAc (50 mL) og H₂O (20 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket med vannfritt Na₂SO₄. Løsemidlet ble fjernet og resten ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi (petroleumeter/EtOAc = 10/1 (v/v)) for å gi forbindelse 130
 25 (400 mg, 45% utbytte) som et gult, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 (M + H)⁺.

[0502] Trinn l. Til en løsning av forbindelse 130 (150 mg, 0,22 mmol) i dioksan (2,0 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (2,0 mL) ved rt. Etter omrøring ved rt i 3 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): *m/z*
 30 475.3 (M + H)⁺.

[0503] Trinn m. Deretter ble HCl-saltet oppløst i DMF (2,0 mL) og blandingen ble tilsatt henholdsvis DIPEA (0,36 mL, 2,2 mmol), N-Moc-L-Val-OH (86 mg, 0,49
 forbindelse 122

mmol) og HATU (202 mg, 0,49 mmol) ved rt. Etter omrøring ved rt i 1 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 131. LC-MS (ESI): m/z 789.4 (M + H)⁺.

5 Referanse EKSEMPEL 9 - Syntese av forbindelser med formelen IVa



Scheme 9-1

[0504] Trinn a. Med henvisning til skjema 9-1 ble en blanding av 2-

- 10 bromobenzotiazol 1 (2,72 g, 9,5 mmol), 4-metoksykarbonylfenylboronsyre (2) (1,80 g, 10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (388 mg, 0,475 mmol) i 2 M Na₂CO₃ (10 mL) og dioksan (20 mL) ble behandlet ved en gjentatt prosess med avgassing og etterfylling med nitrogen tre ganger. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 95 °C i nitrogenatmosfære i 4 h. Etter å ha blitt avkjølt, ble blandingen fortynnet
- 15 med THF, og deretter filtrert gjennom en pute av CELITERm545. Filtratet ble konsentrert og råproduktet ble direkte rensset ved flash-kromatografi (ved anvendelse av metylenklorid som elueringsmiddel) for å gi forbindelse 3 (1,96 g, 60 % utbytte) som et hvitt, fast stoff.

[0505] Trinn b. En oppløsning av n-butyllitium (2,5 M i heksan, 25,3 ml, 63,1 mmol) ble langsomt tilsatt til en oppløsning av diisopropylamin (6,97 g, 68,8 mmol) i THF (20 mL) ved -78 °C over 15 min. Etter tilsetning ble oppløsningen omrørt i 30 min ved -78 °C og deretter varmet opp til 0 °C. LDA-oppløsningen ble avkjølt til -78 °C for neste trinn.

[0506] Trinn c. En oppløsning av 3 (1,96 g, 5,74 mmol) og klorjodmetan (7,30 g, 41,2 mmol) i THF (15 mL) ble avkjølt til -78 °C. LDA-oppløsningen fremstilt ovenfor ble sakte ført i kanyle til denne oppløsningen i løpet av 20 min. Den resulterende blanding ble omrørt i ytterligere 1 h. Reaksjonen ble stanset ved sakte tilsetning av en oppløsning av eddiksyre i THF (1/1 (v/v), 40 mL) ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til rt og deretter fortynnet med vann og etylacetat. Det vannholdige laget ble ekstrahert med etylacetat. Et kombinert organisk lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Råproduktet 4 (1,80 g) ble tørket i vakuum og resten ble anvendt direkte i den neste kondensasjonsreaksjon.

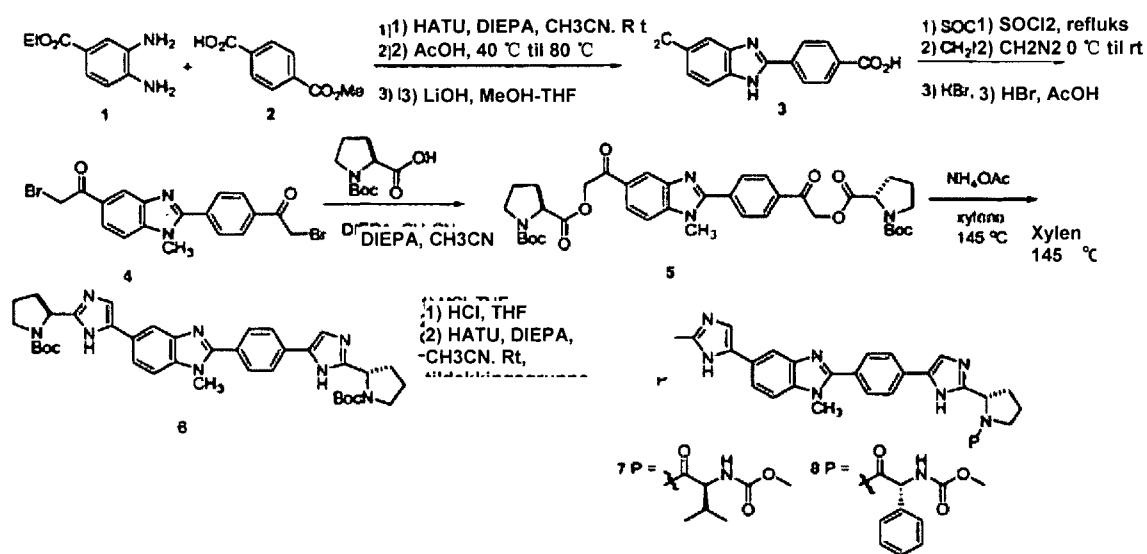
[0507] Trinn d. En blanding av 4 (0,59 g, 1,61 mmol), N-Boc-L-Prolin (0,83 g, 3,85 mmol), KI (0,64 g, 3,85 mmol) og diisopropyletylamin (0,64 g, 3,85 mmol) i DMF (40 mL) ble omrørt ved 50 °C i 4 h. Løsemidlet ble inndampet, og resten ble behandlet med vann. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann to ganger. Etter å ha blitt tørket i vakuum, ble råproduktet rensset ved flash-kromatografi (etylacetat/heksan = 1/9tol/5 (v/v)) for å gi 5 (0,92 g, 67 % utbytte) som et hvitt, fast stoff.

25

[0508] Trinn e. En blanding av diester 5 (0,81 g, 1,12 mmol), ammoniumacetat (2,59 g, 33,5 mmol) og trietylamin (3,39 g, 33,5 mmol) i toluen (100 mL) i et forseglet rør ble omrørt ved 140 °C i 90 min. Etter å ha blitt avkjølt, ble reaksjonsblandingen overført til en kolbe og konsentrert til tørrhet. Resten ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske laget ble vasket med vann og saltvann, og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved flash-kromatografi (NH₄OH//aceton/etylacetat = 1/2/100 (v/v/v)) for å gi forbindelse 6 (0,51 g, 67 % utbytte) som et hvitt, fast stoff.

[0509] Trinn f. Trifluoreddiksyre (3 mL) ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 6 i metylenklorid (10 mL) ved rt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 h og konsentrert til tørrhet. Resten ble oppløst i vann, og den vannholdige oppløsningen ble gjort basisk til pH 11. Produktet ble ekstrahert med kloroform 5 ganger. Etter fjerning av løsemidlet, ble 7 (274 mg, 76 %) oppnådd som dens TFA-salt.

[0510] Trinn g. En blanding av N-metoksykarbonyl-L-valin (40 mg, 0,23 mmol), DIPEA (98 mg, 0,76 mmol) og HATU (87 mg, 0,23 mmol) i DMF ble omrørt ved rt i 30 min. 7 (80 mg, 0,076 mmol) ble tilsatt som faststoff. Reaksjonsblanding ble rørt ved rt i 2 h, og deretter sluppet i vannet. Presipitatet ble dannet og oppsamlet ved filtrering. Råproduktet ble renset ved prep HPLC for å gi forbindelse 8 (16 mg).
 III NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.8-7.6 (4H, m), 7.5-7.3 (3H, m), 7.08 (2H, s), 5.5-5.4 (2H, d), 5.3-5.2 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.5-4.3 (2H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 3.74 (6H, s), 2.6-2.0 (10H, m), 1.10 (6H, d), 1.95 (6H, d) ppm. LC-MS (ESI): m/z 796.4 (M+H)⁺.



Scheme 9-2

Skjema 9-2

[0511] Trinn a. Med hensvisning til skjema 9-2, ble det til en løsning av forbindelse 2 (6,31 g, 35 mmol) og HATU (14,63 g, 38,5 mmol) i CH₃CN (150 mL) langsomt tilsatt DIEPA (9,05 g, 11,35 mL, 70 mmol). Den resulterende blanding

ble rørt ved rt i 15 min. Til blandingen ble det tilsatt 3,4-diamino-benzosyre-
etylester 1 (6.31 g, 35 mmol) ved rt, og omrøring fortsetter ved rt i 17 h.

Reaksjonen ble stanset med mettet NaHCO₃-løsning og ekstrahert med EtOAc.

(3x150 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med H₂O (50 mL) og

- 5 saltoppløsning (200 mL), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en
roterende fordamper. Råblandingen ble rensset ved kolonne-kromatografi under
eluering med heksan/EtOAc = 3/1 til 2/1 (v/v) for å gi et amid (11,2 g, 94 %) som et
gulbrunt, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺: 343, (M-H)⁻: 341.

- 10 **[0512] Trinn b.** En blanding av produktet (11,2 g, 33 mmol) fra reaksjonen
ovenfor i AcOH (100 mL) ble oppvarmet ved 40 °C i 18 h. Temperaturen ble tillatt
å stige til 60 °C, og blandingen ble ytterligere oppvarmet i 24 h. Alt
utgangsmateriale var forbrukt basert på LC-MS-analyse. Det overskytende
løsemidlet ble fjernet på en roterende fordamper, og ga en råblending, som ble
15 utsatt for rensing ved hjelp av kolonnekromatografi under eluering med
hexane/EtOAc = 3/1 (v/v) for å gi et funksjonalisert benzimidazol (10,2 g, 96 %
utbytte). LC-MS (ESI): m/z 325.1 (M+H)⁺.

- [0513] Trinn c.** En blanding av produktet (10,2 g, 31 mmol) fra reaksjonen
20 ovenfor og LiOH (7,54 g, 0,31 mol) i MeOH (200 mL) ble oppvarmet under
tilbakeløpstilstand i 60 h. Den melkeaktige blandingen ble surgjort med 10 % HCl-
løsning for å justere pH 1 for å gi hvite utfellinger. Utfellingene ble samlet ved
filtrering og så ble tørket i *vakuum* for å gi forbindelse 3 (8,9 g, kvantitativt utbytte),
som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing. LC-MS (ESI): m/z 283.1
25 (M+H)⁺.

- [0514] Trinn d.** En blanding av 3 (8,9 g, 31 mmol) i tionylklorid (60 mL) ble
tilbakeløpskokt i 3 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble tørket i
vakuum for å gi syreklorid, som ble mL-suspendert i en blanding av tørket
30 dietyler (200 mL) / THF (50 mL). Til suspensjonen ble det dråpevis tilsatt en
flash-generert diazometanoppløsning (ca. 166 mmol diazometanoppløsning
generert fra 251 mmol 4-N,N-trimetyl-benzensulfonamid) ved 0 °C, og deretter
omrørt ved 0 °C til rt over natten (20 h). Alt flyktig ble fjernet på en
rotasjonsfordamper for å gi en rest. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi

under eluering med heksaner/EtOAc = 3/1 (v/v) for å gi et gult faststoff (1,89 g, 17 % utbytte).

[0515] Trinn e. Til en blanding av 2-diazo-1-{244-(2-diazo-acetyl)-fenyl}-1-metyl-
5 1H-benzoimidazol-5-yl}-etanon oppnådd ovenfor (1,89 g, 5,49 mmol) i AcOH (50 mL) ble det langsomt tilsatt HBr (48 % i AcOH, 1,62 mL, 14,31 mmol) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 13 h, og deretter ble alt flyktig fjernet på en roterende fordamper, for å gi råblanding. Råblanding ble ytterligere tørket med toluen på en rotasjonsfordamper (2 x 25 mL) for å gi forbindelse 4 som et
10 gult, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 448.9 (M+H)+.

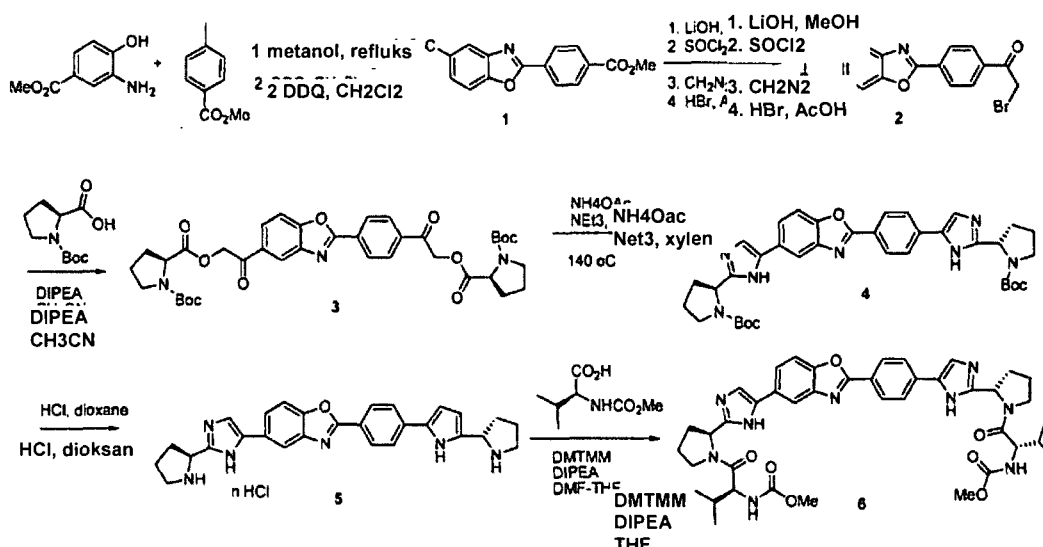
[0516] Trinn f. Til en råblanding av forbindelse 4 (-5,49 mmol) i CH₃CN (50 mL) ble det tilsatt N-Boc-L-Prolin (2,59 g, 12,01 mmol), etterfulgt av tilsetning av DIEPA
15 (3,71 ml, 22,9 mmol) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 5 h, og deretter stoppet med H₂O. Blanding ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med H₂O (50 mL) og saltoppløsning (50 mL), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en roterende fordamper. Råblanding ble anvendt i neste trinn uten videre rensing. LC-MS (ESI): m/z
20 719.3 (M+H)+.

[0517] Trinn g. Til en rå løsning av 5 (-5,72 mmol) i xylen (50 mL) ble det tilsatt NH₄OAc (6,61 g, 85,8 mmol). Den resulterende blanding ble oppvarmet ved 145 °C i 1,5 h, og deretter ble alt løsemiddel fjernet på en rotasjonsfordamper for å gi
25 en råblanding, som ble utsatt for kolonnekromatografi med eluering med heksan:EtOAc = 1:3 til kun EtOAc. Gulbrunt, fast stoff ble oppnådd som forbindelse 6 (717 mg). LC-MS (ESI): m/z 679.4 (M+H)+.

[0518] Trinn h. Til en råløsning av 6 (717 mg, 1,06 mmol) i THE (7,5 mL) ble det
30 tilsatt HCl (4.0 M i dioksan, 10 mL) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 16 h, og deretter ble alt flyktig fjernet på en roterende fordamper, for å gi et gult, fast stoff. Det gule faste stoffet ble vasket med dietyler (2 x 10 mL), og deretter ytterligere tørket i vakuum for å gi et HCl-salt, som ble anvendt i neste

trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 479.3. H-NMR-spektrum viste at råproduktet var en blanding av to regioisomerer med et forhold på 1:1. (M+H)+.

- [0519] Trinn i.** Til en rå oppløsning av HCl-salt (48 mg, -0,1 mmol), N-Boc-L-Val-OH (35 mg, 0,2 mmol), og HATU (76 mg, 0,2 mmol) i CH₃CN (1,0 ml) ble det tilsatt DIEPA (65 pL, 0,4 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 2,5 h, og deretter ble alt flyktig fjernet på en roterende fordamper, for å gi råblanding. Råblanding ble renset ved prep-HPLC med eluering med H₂O til CH₃CN. To regioisomerer ble oppnådd som henholdsvis 10,0 mg (gult fast stoff, 7) og 8,7 mg (gult fast stoff, 7').
- Karakterisering av 7:** ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.32 (br s, 1H), 7.19-7.92 (m, 8H), 5.39-5.86 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 12H), 2.76 (br s, 1H), 2.20-2.44 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 4H), 0.89-1.12 (m, 12H) ppm. LC-MS (ESI): m/z (M+2)/2+: 397, (M+1)+: 794.
- [0520] Karakterisering av forbindelse 7'.** ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.30 (br s, 1H), 7.10-7.84 (m, 8H), 5.44-5.64 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 4.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63-4.00 (m, 12H), 2.68 (br s, 1H), 2.21-2.38 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 4H), 0.87-1.07 (in, 12H). LC-MS (ESI): m/z 793.4 (M+H)+.
- [0521] N-Moc-D-Phg-OH-kappet analog 8** ble oppnådd ved å følge den samme fremgangsmåte som den som benyttes til fremstilling av forbindelsene 7 og 7', og ved anvendelse av N-Moc-D-Phg-OH istedenfor N-Moc-L-Val-OH som en amid-reagens. ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.32 (br s, 1H), 7.23-8.00 (m, 18H), 5.42-5.60 (m, 2H), 5.24-5.40 (m, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.56-3.74 (m, 6H), 2.64-2.86 (m, 2H), 2.00-2.36 (m, 4H), 1.91 (br s, 2H) ppm. LC-MS (ESI): m/z (M+2)/2±: 431, (M+1)+: 860.



Scheme 9-3

Skjema 9-3

- [0522] Trinn a.** En blanding av metyl-3-amino-4-hydroksybensoat (2,5 g, 15 mmol) og metyl-4-formylbensoat (2,46 g, 15 mmol) i metanol (75 mL) ble omrørt ved rt over natten. Løsemiddelet ble evaporert under redusert trykk, og den gjenværende resten ble oppløst i diklormetan (150 mL). DDQ (3,5 g, 15,4 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 1 h. Mettet NaHCO₃ (200 mL) ble tilsatt. Suspensjonen ble filtrert fra, det resulterende faste stoffet ble vasket med mettet NaHCO₃ (50 mL), vann (50 mL), og etylacetat (100 mL) og tørket i vakuum for oppnåelse av forbindelse 1 (4 g, 86 % utbytte) som gult, fast stoff.

- [0523] Trinn b.** En blanding av diester-1 (4 g, 12,8 mmol) og litiumhydroksid-monohydrat (2,7 g, 64 mmol) i en løsemiddelblanding av metanol og vann (60 mL, metanol/vann = 1/5) ble kokt under tilbakeløp i 6 h. Metanol ble inndampet og den gjenværende vannholdige oppløsningen ble nøytralisert med HCl (con). Den resulterende suspensjon ble filtrert av, det faste stoffet ble vasket med vann (50 mL) og tørket i vakuum for å gi den tilsvarende dikarboksylsyre (3,3 g, 95 % utbytte) som gult, fast stoff.

- [0524] Trinn c.** En prøve av dikarboksylsyre (2,88 g, 10,2 mmol) ble suspendert i tonylklorid (30 mL), blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk og tørket i vakuum for å gi det tilsvarende diacylkloridet (3,25 g) som gult, fast stoff.

[0525] Trinn d. En suspensjon av diacylklorid som ble framstilt (1,5 g, 4,7 mmol) i eter ble behandlet med diazometan (71 mL, 0,33 N i eter, 23 mmol) ved 0 °C i 2 h. Løsemidlet ble avdampet under redusert trykk og tørket i vakuum for å gi den

5 tilsvarende diazoketon (1,55 g) som gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 332.1 [M+H]⁺.

[0526] Trinn e. Framstilt diazoketon (1,55 g, 4,7 mmol) ble suspendert i eddiksyre (10 mL), og blandingen ble dråpevis tilsatt 48 % HBr i AcOH (3,93 g,

10 23,3 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til rt og rørt i 1 h. Mettet Na₂CO₃ ble langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen for å nøytralisere syren. Den resulterende suspensjonsoppløsningen ble filtrert av og det faste stoffet ble vasket med vann og tørket i *vakuum* for å gi bromketon 2 (1,38 g, 69 % utbytte) som gult, fast stoff.

15

[0527] Trinn f. En løsning av bromketon 2 (1,38 g, 3,2 mmol), N-Boc-LProline (2,7 g, 12,6 mmol) og DIPEA (2,2 mL, 12,6 mmol) i acetonitril (3 mL) ble rørt ved rt over natten.

Acetonitril ble inndampet og den gjenværende resten ble fordelt mellom etylacetat

20 (50 mL) og vann (25 mL). Den organiske fasen ble så oppsamlet og tørket over Na₂SO₄. Etter konsentrasjon under redusert trykk ble råproduktet rensset over silikagel (etylacetat/heksan = 35/65) for å gi ester 3 (0,56 g, 25 % utbytte) som gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 706.3 [M+H]⁺.

25 **[0528] Trinn g.** En blanding av ester 3 (560 mg, 0,8 mmol) og ammoniumacetat (1,84 g, 24 mmol) i avgasset xylen (3,3 mL) i en forseglet parr-kolbe ble omrørt ved 140 °C i 90 min. Etter fjerning av flyktige løsemidler ble det gjenværende materiale rensset ved silikagel-kromatografi (etylacetat 100 %, deretter etylacetat/metanol = 90/10 (v/v)) for å gi bisimidazol 4 (474 mg, 89 % utbytte) som

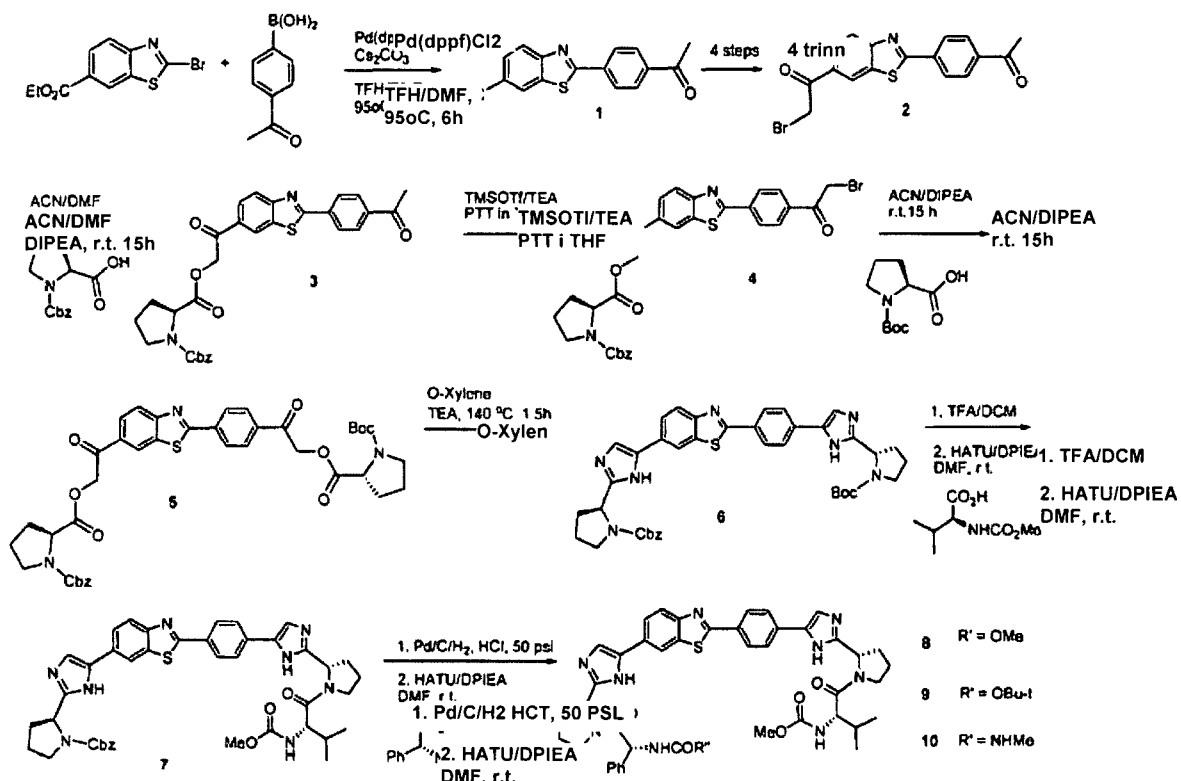
30 gult, fast stoff. LC-MS (ESI): m/z 666.3 [M+H]⁺.

[0529] Trinn h. Til en løsning av bisimidazol 4 (474 mg, 0,71 mmol) i THF (20 mL) ble det tilsatt 4N HCl i dioksan (3,6 mL, 14 mmol) ved rt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h. Løsemidlet ble fordampet og resten

ble tørket i vakuum for å gi 5 (ca. 330 mg) som et gult HCl-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LC-MS (ESI): m/z 465.2 $[M+H]^+$.

[0530] Trinn i. Til en oppløsning av 5 (135 mg, 0,29 mmol), N-Moc-L-Val-OH

- 5 (152,6 mg, 0,87 mmol) og DMTMM (240,5 mg, 0,87 mmol) i en løsemiddelblanding av DMF/THF (2 mL, DMF/THF = 1/3 (v/v)) ble det tilsatt DIPEA (0,5 mL, 2,9 mmol), reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 2 h. THF ble inndampet, og den gjenværende reaksjonsblanding ble rensset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 6 som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) (5 0.92 (m, 12 H), 2.05 (m, 4 H), 2.26 (m, 4 H), 3.65 (s, 6 H), 3.9 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.22 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) ppm. LC-MS (ESI): m/z 780.4 (M+H)+.



Scheme 9-4

15

Skjema 9-4

[0531] Trinn a. Under henvisning til skjema 9-4, ble etyl 2-brom-6-benotiazolkarboksylat (100 mg, 0,35 mmol), 4-acetylphenylboronsyre (69 mg, 0,42

mmol), Pd(dppf)C12 (14 mg, 0,05 mmol) og Cs₂CO₃ (228 mg, 0,70 mmol) oppløst i et blandet løsemiddel (THF/DMF = 3:2, 5 mL) i en Schlenk-kolbe.

Reaksjonsblandingen ble avgasset og etterfylt med nitrogen tre ganger. Kolben ble oppvarmet til 95 °C under nitrogen i 6 h, avkjølt til rt. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble oppløst på nytt i diklormetan (DCM). DCM-oppløsningen ble vasket med mettet NaHCO₃ og saltoppløsning og tørket med Na₂SO₄, konsentrert og renses ved silikagel-kolonnekromatografi (DCM/MeOH = 9,8/0,2 (v/v)) for å gi 1 som et litt gult, fast stoff (70 mg, 62 % utbytte). ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.65 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 3H), 4.43 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.44 (t, 3H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 326.1 (M+H)⁺.

[0532] Trinn b. Til en suspensjon av 1 (4,0 g, 12,3 mmol) i løsemiddelblandingen med THF/MeOH/H₂O (100 mL) ble det tilsatt LiOH·H₂O (2,58 g, 61,5 mmol).

Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt over natten. Det flyktige ble fjernet, og vann (50 mL) ble tilsatt og pH ble justert til 1-2 med 2N HCl. Bunnfallet ble filtrert og tørket for å gi en fri syre (3,6 g, 100 %) som hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI) *m/z*: 298.0 (M+H)⁺.

[0533] Trinn c. En prøve av syren (3 g, 10 mmol) ble suspendert i tionylklorid (50 mL), oppvarmet til koking under tilbakeløp i 2 h. Det flyktige ble fjernet under redusert trykk og resten (3,2 g) ble tørket *i vakuum* for å gi det tilsvarende acylklorid.

[0534] Trinn d. Til suspensjonen av acylklorid ovenfor (3 g, 9,5 mmol) i det blandede løsemidlet med DCM/THF (7/3 (v/v), 100 mL) ved 0 °C ble det tilsatt nylaget diazometan (5,0 ekviv.) i dietyler. Reaksjonsblandingen ble omrørt fra 0 °C til rt 1 h. LC-MS og H-NMR viste reaksjonen var fullført. Løsemidlet ble fjernet for å gi råproduktet diazoketon. ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.43 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, *J* = 7.5, 2H), 8.08-8.15 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 7.8, 1H), 6.0 (s, 1H), 2.68 (s, 3H) ppm.

[0535] Trinn e. Diazoketonet ble oppløst i eddiksyre (50 mL) og HBr (1,1 ekviv, 48 % aq. løsning) ble tilsatt, omrørt ved rt i 1 h, konsentrert for å gi forbindelse 2 (4,5 g).

- [0536] Trinn f.** Til en oppløsning av N-Cbz_L-Prolin (3,59 g, 14,4 mmol) i acetonitril (100 mL) og DMF (50 mL) ble det tilsatt diisopropyletylamin (6,0 mL, 36 mmol) og 2 (4,5 g, 12 mmol) i acetonitril (50 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet, og produktet ble ekstrahert med diklormetan (3x), vasket med NaHCO₃ (200 mL) og saltvann, tørket over Na₂SO₄. Etter fjerning av løsemidlet, ble råproduktet rensset på silikagel-kolonne (heksan/EtOAc = 1/1 (v/v)) for å gi 3 (1,2 g). LC-MS (ESI): *m/z* 543.2 (M+H)⁺.
- [0537] Trinn g.** Til en oppløsning av 3 (1,2 g, 2,2 mmol) og TEA (2,18 mL, 13,2 mmol) i DCM ble tilsatt TMS-OTF (0,8 mL, 4,4 mmol) ved -78 °C. Etter at reaksjonen var omrørt til rt over natten, ble PTT (910 mg, 2,42 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble rørt ved rt i 2 h og stoppet med NaHCO₃-løsning. Blandingen ble fordelt mellom vann og CH₂Cl₂ (3x), og den organiske fasen ble vasket med saltvann, tørket, filtrert og konsentrert i *vakuum* for å gi råforbindelse 4 (1,37 g).
- [0538] Trinn h.** Til en oppløsning av N-Boc-L-Prolin (568 mg, 2,6 mmol) i acetonitril (10 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,54 mL, 3,3 mmol) og 4 (1,37 g, 2,2 mmol) i acetonitril (10 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet, og produktet ble ekstrahert med diklormetan (3x), vasket med NaHCO₃ (200 mL) og saltvann, tørket med Na₂SO₄. Etter fjerning av løsemidlet, ble råproduktet rensset på silikagel-kolonne (heksan/EtOAc = 1/1 (v/v)) for å gi 5 (900 mg, 54 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 756.3 (M+H)⁺.
- [0539] Trinn i.** Til en oppløsning av 5 (900 mg, 1,19 mmol) i o-xylen (20 mL) i et trykkrør ble det tilsatt ammoniumacetat (2,75 g, 35,7 mmol) og trietylamin (5 mL, 35,7 mmol). Røret ble forseglet og oppvarmet til 140 °C i 1,5 h, avkjølt til rt. De flyktige komponentene ble fjernet i *vakuum*, og resten ble fordelt mellom vann og CH₂Cl₂, og den organiske fasen ble tørket, filtrert og konsentrert i *vakuum*. Det resulterende råmaterialet ble rensset ved flash-kromatografi (hex: EA: MeOH = 5:5:1) for å gi 6 som en gul rest (630 mg, 74 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 716.3 (M+H)⁺.

[0540] Trinn j. Til en løsning av 6 (630 mg, 0,88 mmol) i DCM (20 mL) ble det tilsatt TFA (5 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 h; TFA ble fjernet for å gi et TFA-salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

- 5 **[0541] Trinn k.** Til en løsning av TFA-saltet (550 mg, 0,88 mmol) i DMF (10 mL) ble det tilsatt N-Moc-L-Val-OH (308 mg, 1,76 mmol), HATU (502 mg, 1,32 mmol) og DIPEA (871 AL, 5,28 mmol). Reaksjonen ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved silikagel-kolonne (CH₂Cl₂/MeOH = 9,8/0,2 (v/v)) for å gi 7 (500 mg, 74 % utbytte). LC-MS (ESI):
10 *m/z* 773.3 (M+H)⁺.

- [0542] Trinn l.** Til en oppløsning av 7 (500 mg, 0,647 mmol) i MeOH (20 mL) ble det tilsatt Pd/C (50 mg) og flere dråper kon. HCl, rensset med H₂. Reaksjonsblandingen ble ristet i shakeren under 60 psi i 48 h. Blandingen ble
15 filtrert på CELITET[™] og konsentrert, resten ble rensset på silikagel-kolonne (DCM/MeOH = 8/2 (v/v)) for å gi et fritt amin (300 mg).

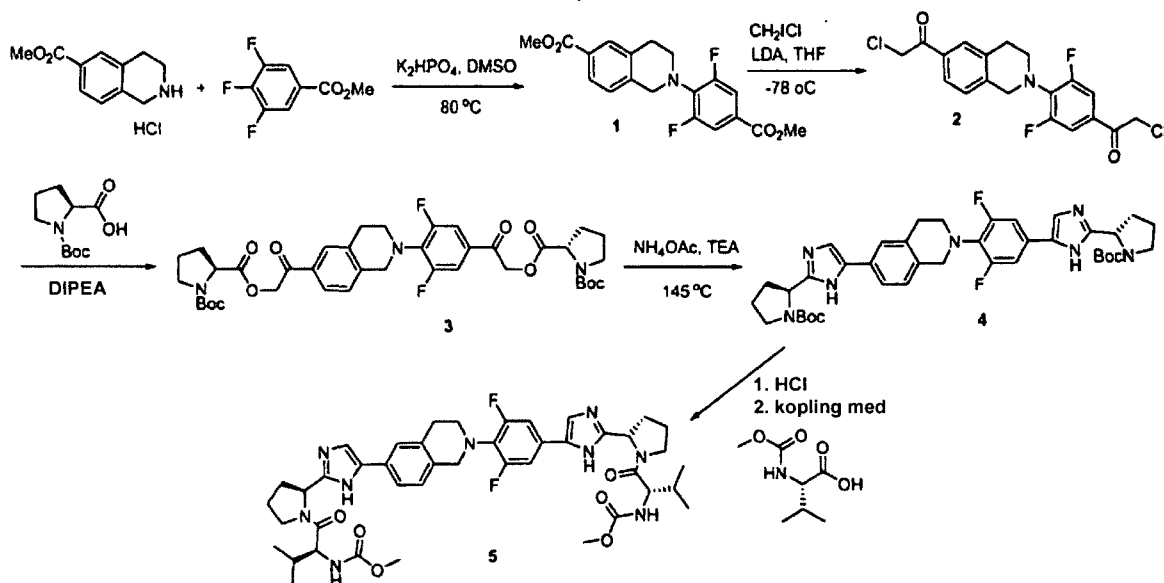
- [0543] Trinn m.** Til en oppløsning av det frie aminet fra trinn 8a (100 mg, 0,16 mmol) i DMF (5 mL) ble det tilsatt N-Moc-D-Phg-OH (43 mg, 0,204 mmol), HATU
20 (60 mg, 0,157 mmol) og DIPEA (155 mL, 0,942 mmol). Reaksjonen ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Det rå produkt ble rensset på preparativ HPLC for å gi 8 (33 mg), hvor R" er en metyl-gruppe. LC-MS (ESI):
m/z 830.3 (M+H)⁺.

- 25 **[0544] Andre eksempler.** Samtidig prøvetaking av det frie aminet fra trinn 8a og ved å substituere N-Boc-D-Phg-OH for N-Moc-D-Phg-OH i trinn b ovenfor, ble den tilsvarende N-Boc-analog 9 skaffet (75 mg). LC-MS (ESI) *m/z*: 872.4 (M+H)⁺.

- [0545]** Ved å ta en prøve av 9 (70 mg, 0,08 mmol) i DCM (15 mL) og behandle
30 med TFA (4 mL). Det tilsvarende de-Boc-produktet ble skaffet som et TFA-salt.

[0546] Til en løsning av TFA-saltet i THE (10 mL) ble det tilsatt DIPEA (132 mL, 0,8 mmol) og CDI (39 mg, 0,24 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved rt inntil reaksjonen ble fullført (overvåket ved LC-MS). Til oppløsningen ble det tilsatt

metyl-amin-hydroklorid (54 mg, 0,8 mmol). Reaksjonen ble rørt ved rt over natten. Løsemidlet ble fjernet og resten ble renset ved prep-HPLC for å gi forbindelse 10 (12 mg) LC-MS (ESI): m/z 829.4 (M+H)+.



Skjema 10-1

Referanse EKSEMPEL 10 - Syntese av forbindelser med formelen II

- [0547] Trinn a.** Med henvisning til skjema 10-1, ble en blanding av metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-karboksylat-hydroklorid (4,28 g, 18,8 mmol), 3,4,5-trifluorobenzosyre-metylester (3,8 g, 20 mmol) og K₂HPO₄ (17,0 g, 98 mmol) i 60 mL DMSO omrørt ved 80 °C i 8 h. Etter avkjøling ble den resulterende blandingen fordelt i 800 mL EtOAc og 800 mL H₂O. Det organiske laget ble vasket med H₂O etterfulgt av saltløsning og tørket (Na₂SO₄). Etter konsentrasjon ble resten renset ved silikagel-kolonnekromatografi (heksaner/etylacetat (v/v), 3/1 til 1/1) for å gi forbindelse 1 (4,1 g, 60 % utbytte) som et litt gult, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz; CDC13) δ 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.48 - 7.62 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.04 (t, 2H) ppm.
- [0548] Trinn b.** Til en oppløsning av 1 (2,0 g, 5,53 mmol) og klorjodmetan (5,86 g, 33,2 mmol) i THE (40 mL) ble det tilsatt LDA (foravkjølt til -78 °C, nylaget av 10 mL diisopropylamin og 26,5 mL av 2,5 M n-BuLi i heksaner i 40 mL THF) ved -78

°C via en kanyle i løpet av 20 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer ved -78 °C før den ble stanset ved dråpevis tilsetning av 12 mL AcOH/THF (v/v, 1/1).

Den resulterende blandingen ble varmet opp og fordelt i EtOAc og mettet NaHCO₃. Det organiske laget ble vasket med H₂O og tørket over Na₂SO₄. Etter

- 5 konsentrasjon ble resten rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (heksaner/etylacetat (v/v), 3/1 til 4/1) for å gi forbindelse 2 (1,19 g, 54 % utbytte) som et brunt, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.76 - 7.81 (m, 21.1), 7.42 - 7.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) ppm.

10

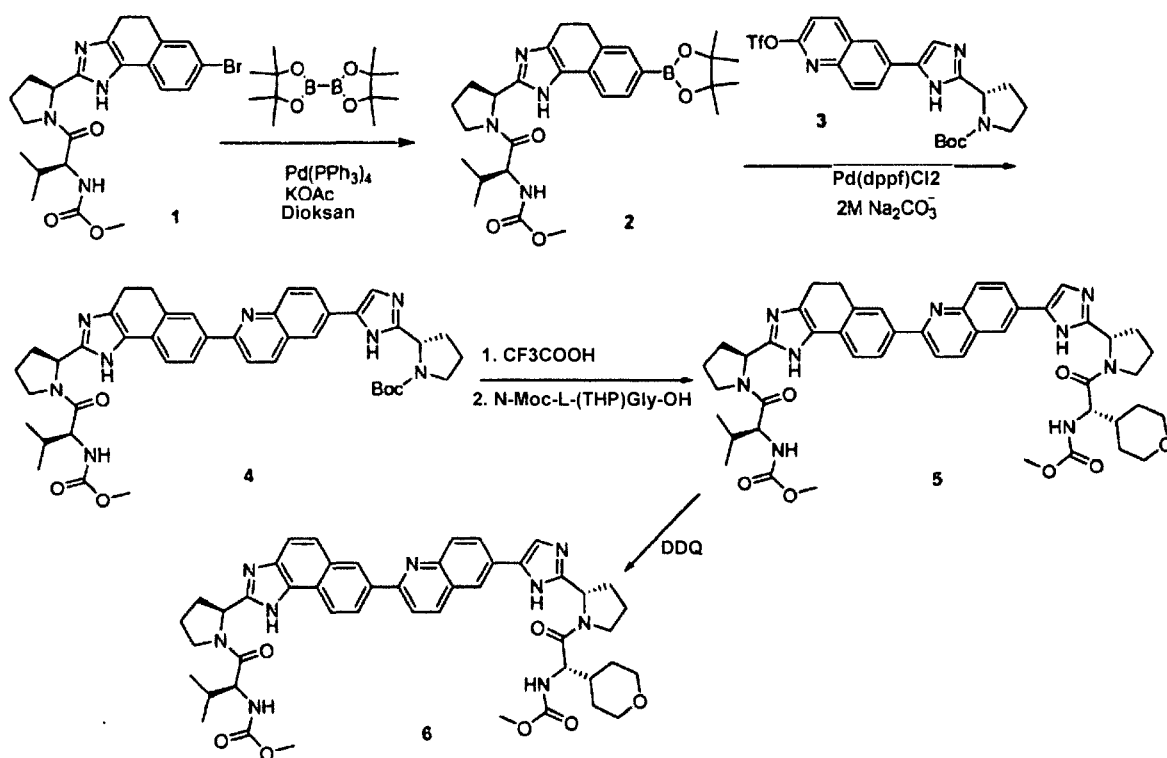
- [0549] Trinn c.** Forbindelse 2 (1,19 g, 2,99 mmol), N-Boc-L-Prolin (1,65 g, 7,64 mmol), KI (1,27 g, 7,65 mmol) og DIPEA (1,32 mL, 7,63 mmol) ble oppløst i CH₃CN (15,3 mL). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 50 °C i et oljebad i 4 h og avkjølt til rt. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og råproduktet
- 15 ble fordelt i EtOAc (20 mL) og H₂O (10 mL). Det organiske laget ble separert og det vannholdige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 20 mL). De kombinerte EtOAc-lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Råmaterialet ble rensert ved flash-kolonnekromatografi under eluering med heksaner/etylacetat (2/1 til 1/1 (v/v)) til å gi 3 som et gult, fast stoff (1,1 g, 49 %
- 20 utbytte).

- [0550] Trinn d.** Forbindelse 3 (1,0 g, 1,32 mmol), NH₄OAc (2,89 g, 39,6 mmol), TEA (5,52 mL, 96,6 mmol) ble oppløst i xylene (6,6 mL). Reaksjonsblandingen i et forseglett rør ble deretter oppvarmet til 140 °C i et oljebad i 2 h og deretter avkjølt
- 25 til rt. EtOAc og H₂O ble tilsatt og det organiske laget ble skilt fra. Det vannholdige laget ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte EtOAc-lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Råmaterialet ble rensert ved flash-kolonnekromatografi under eluering med heksaner/etylacetat (1/2 til 0/1 (v/v)) til å gi 4 som et gult, fast stoff (0,7 g, 74 % utbytte).

30

- [0551] Trinn 5.** En prøve av forbindelse 4 (0,50 g, 0,70 mmol), oppløst i dioksan (2 mL) med omrøring, ble behandlet med 4M HCl i dioksan (14,3 mL, 57,3 mmol). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble tørket i

- vakuum for å gi et HCl salt, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing. HCl-saltet (50 mg, 0,097 mmol) og N-Moc-L-Valin (34 mg, 0,194 mmol) ble oppløst i DMF (2 mL). DIPEA (0,2 mL, 1,16 mmol) og DMTMM (53,6 mg, 0,19 mmol) ble tilsatt til blandingen. Etter omrøring ved rt over natten, ble
- 5 reaksjonsblandingen konsentrert og resten ble rensert ved preparativ HPLC for å gi forbindelse 5 (9,3 mg) som et lysegult, fast stoff NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.18 (1H, s), 7.52-6.99 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 5.19-5.11 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.25-4.19 (2H, m), 4.03-3.95 (3H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.70-3.65 (6H, s), 3.50-3.45 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.40-1.98 (12H, m), 0.99-0.88 (12H, m) ppm. LC-
- 10 MS (ESI): m/z 830.4 (M+H)⁺.



Skjema 11-1

Referanse EKSEMPEL 11 - Syntese av forbindelser med formelen Vc

15

[0552] Trinn a. Ifølge skjema 11-1, ble det til en løsning av bromidet 1 (2,0 g, 4,2 mmol, fremstilt i henhold til publiserte betingelser) i dioksan (60 mL) tilsatt bis(pinakolato)diboron (4,32 g, 17 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,49 g, 0,42 mmol) og

kaliumacetat (2,06 g, 21 mmol) under en nitrogenatmosfære.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C i 5 h og så fortynnet med etylacetat (150 mL). Den organiske fasen ble vasket med H₂O (20 mL), tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Resten ble videre rensset ved silikagel-

- 5 kolonnekromatografi (heksaner/etylacetat = 1/4 til 0/1 (v/v)) for å gi 2 (1,73 g, 79 % utbytte). LC-MS (ESI): *m/z* 523.3 (M+H)+.

[0553] Trinn a. En blanding av 2-quinolinol triflat 3 (0,72 g, 1,4 mmol), boronester 2 (0,73 g, 1,4 mmol), Pd(dppf)C12 (114 mg, 0,14 mmol) i 2 M Na₂CO₃ (2,8 mL)

- 10 og dioksan (5,6 mL) ble behandlet ved en prosess med avgassing og etterfylling med nitrogen tre ganger. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 90 °C under nitrogenatmosfære i 4 h. Etter å ha blitt avkjølt, ble blandingen fortynnet med THF, og deretter filtrert gjennom en pute av CELITEM. Filtratet ble konsentrert og råproduktet ble rensset ved flash-kromatografi

- 15 (NH₄OH/acetonitril/etylacetat, 1:8:100) for å gi et rent produkt 4 (0,80 g, 75 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. LC-MS (ESI): *m/z* 759.4 (M+H)+.

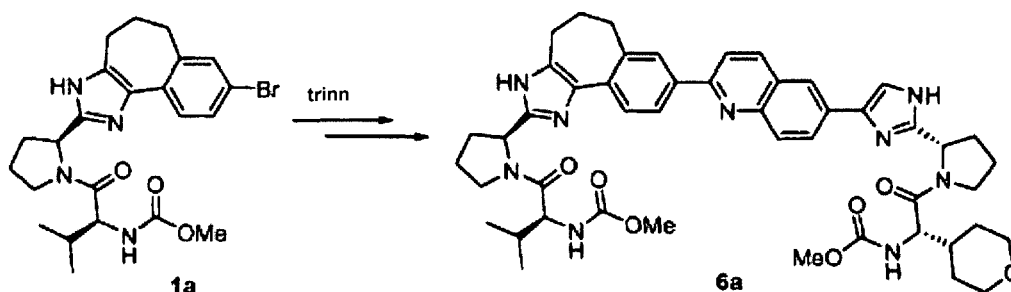
[0554] Trinn f. Trifluoreddiksyre (2,5 mL) ble langsomt tilsatt til en oppløsning av 4 (0,80 g, 1,5 mmol) i CH₂Cl₂ (5,0 mL) ved rt. Den resulterende blandingen ble

- 20 omrørt ved rt i 2 h og konsentrert til tørrhet. Råproduktet ble tørket i vakuum for å gi et TFA-salt, som ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensing. LCMS (ESI): *m/z* 659.3 (M+H)+.

[0555] Trinn d. Til en oppløsning av TFA-saltet (69,1 mg, 0,11 mmol) skaffet fra reaksjonen over i DMF (3 mL) ble det tilsatt DIPEA (0,23 mL, 1,4 mmol), etterfulgt av L- N-metoksykarbonyl-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-yl)glycin (30 mg, 0,14 mmol) og HATU (52 g, 0,14 mmol). Etter omrøring ved rt i 2 h, ble reaksjonsblandingen sakte dryppet i H₂O under omrøring. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering. Råproduktet ble rensset ved prep HPLC for å gi produkt 5 (34,5 mg). NMR

- 30 (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (broad s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.10-3.93 (m, 7H), 3.68 (tn, 7H), 3.42 (m, 2H), 3.00-2.22 (m, 8H), 2.08 (m, 5H), 1.80-1.40 (4H), 1.10-0.90 (m, 611) ppm LC-MS (ESI): *m/z* 858.4 (M+H)+.

[0556] Trinn e. En oppløsning av forbindelse 5 (37,7 mg, 0,044 mmol), DDQ (10,0 mg, 0,044 mmol) i 6 mL benzen ble kokt under tilbakesløp i 2,5 h. Etter fjerning av løsemidlet ble råproduktet ble renset ved prep-HPLC for å gi 6 (23 mg) som gult pulver. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.40-7.40 (m, 10H), 7.22 (s, 1H),
 5.60-5.40 (m, 3H), 5.30 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 6H), 3.70 (m,
 7H), 3.44 (m, 3H), 2.50-2.00 (m, 13H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm. LC-MS (ESI): *m/z* 856.4 (M+H)⁺.



10

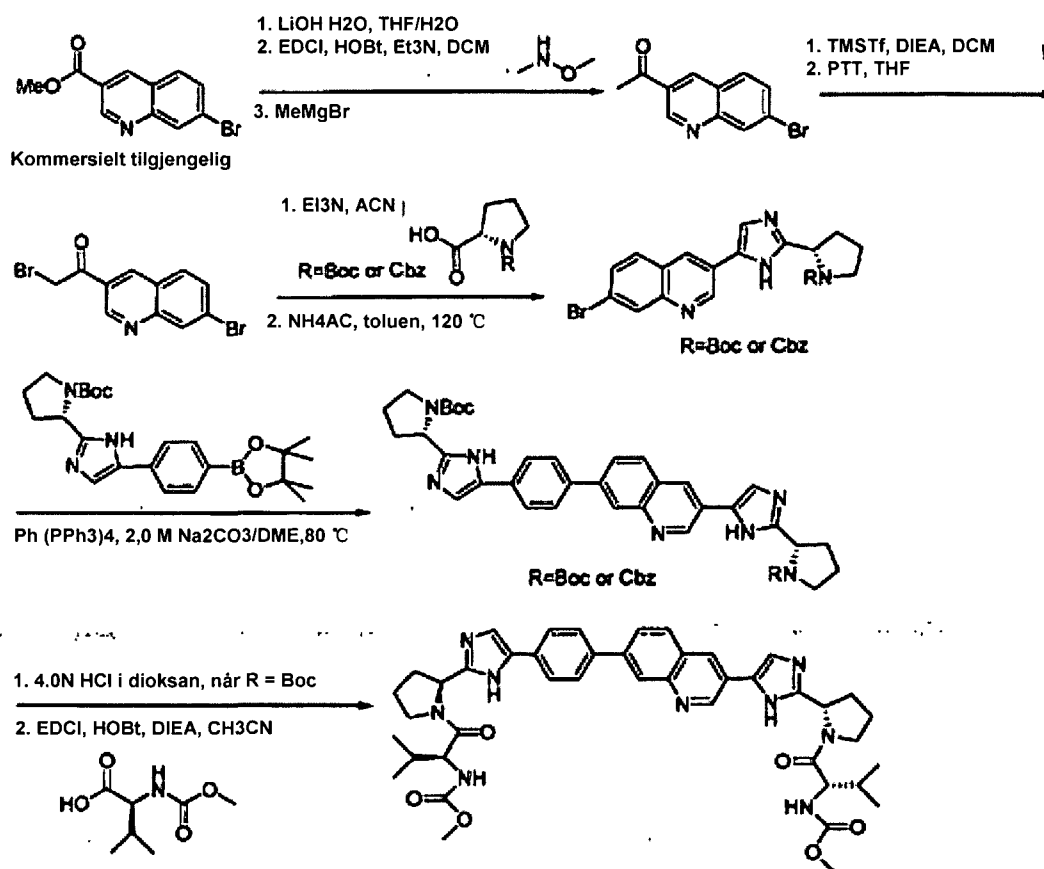
[0557] Følgende prosedyrer og betingelser som beskrevet i skjema 11-1 og erstatning av forbindelse 1 med forbindelse 1a, ble forbindelse 6a fremstilt. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 9.21-9.18 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 3H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.32-5.25 (in, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.13-4.06
 (m, 2H), 3.95-3.89 (in, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.24-3.09 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 12H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.01 – 0.91 (m, 6H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 872.4 (M+H)⁺.

15

Referanse EKSEMPEL 12 —Andre synteseskjemaer

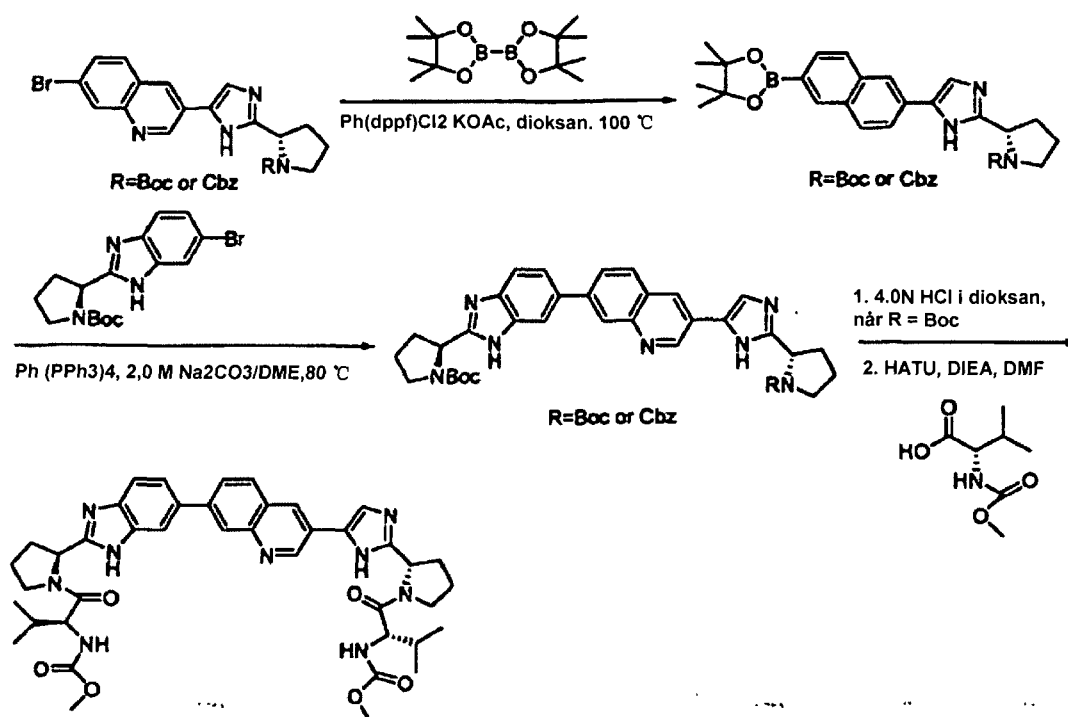
20

180



Skjema 12-1

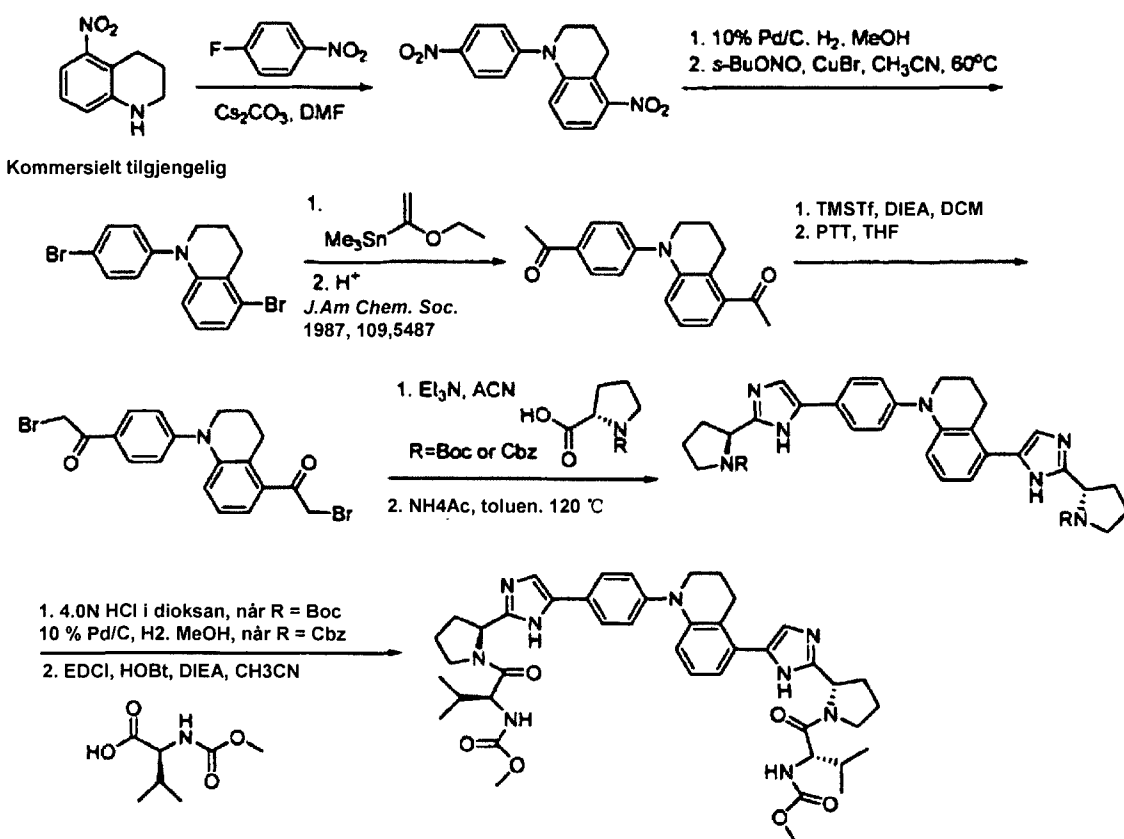
181



Skjema 12-2

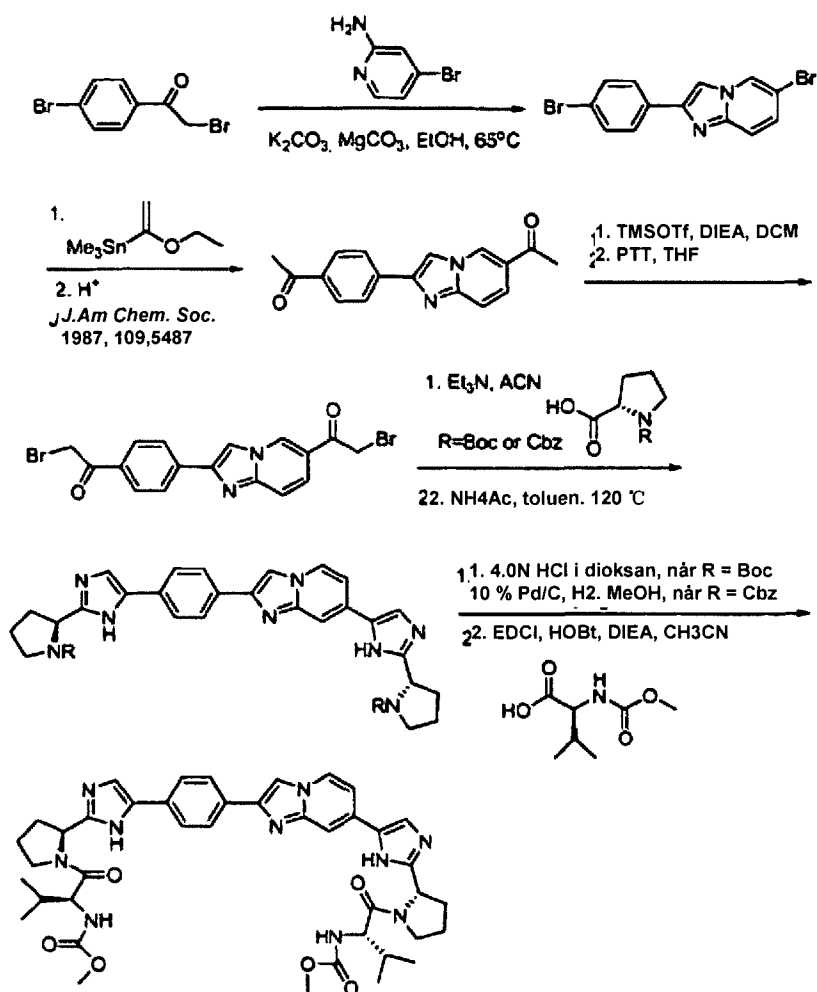
Ytterligere synteseskjema av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen

182



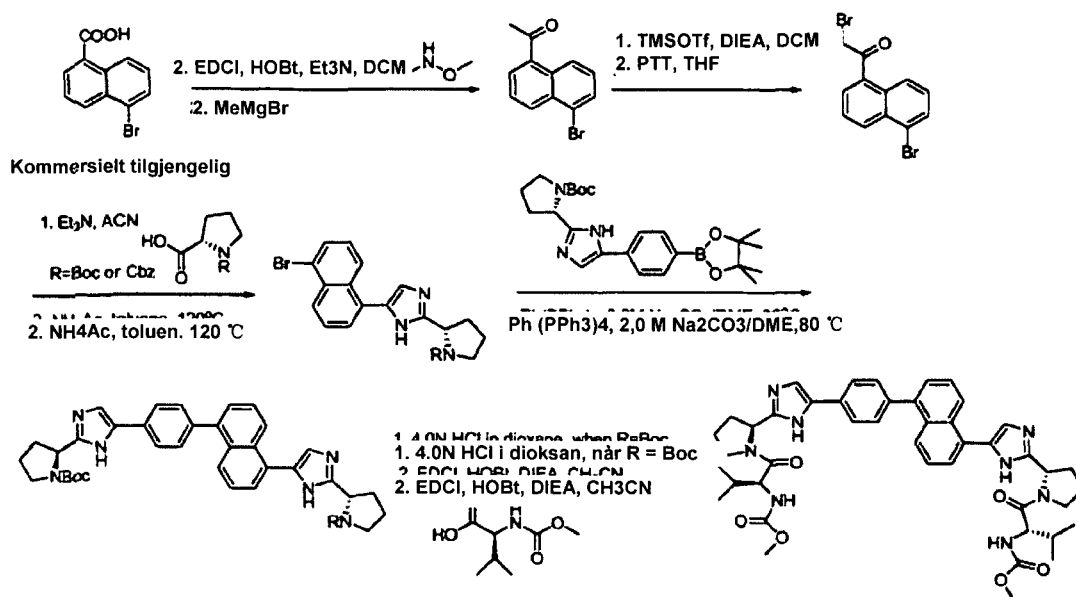
Skjema 12-3

184

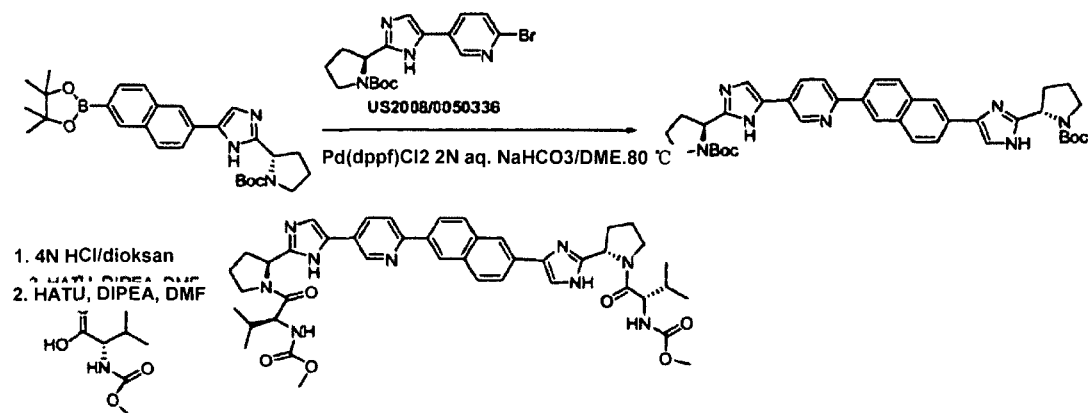


Skjema 12-5

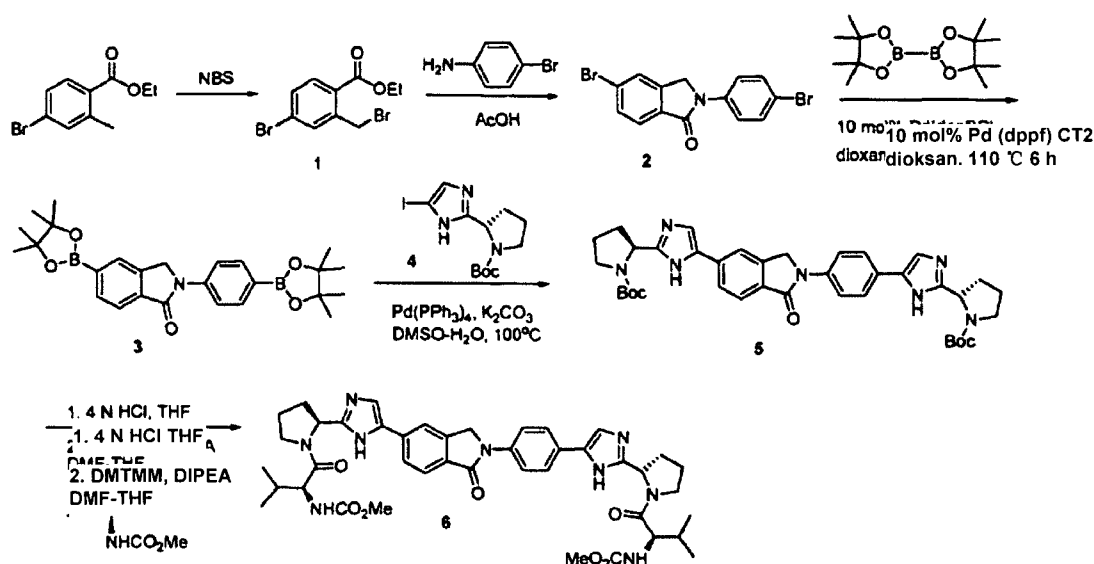
185



Scheme 12-6
Skjema 12-6



Scheme 12-7
Skjema 12-7



Scheme 12-8

Skjema 12-8

[0558] Trinn a. Med henvisning til 12-8 ble en blanding av etyl-4-brom-2-metylbenzoat (1,0 g, 4,11 mmol) og NBS (1,15 g, 6,46 mmol) i Cai (13,7 mL) ble oppvarmet til tilbakesløp i 6 h. Det hvite bunnfallet ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å oppnå en gul olje 1 (1,47 g) som inneholdt ca. 25 % av ureagert startmateriale ved LC/MS. Råmaterialet ble anvendt uten ytterligere rensing.

[0559] Trinn b. Råester 1 (4,11 mmol) ble oppløst i iseddiksyre (13,7 mL), og 4-bromoaniline (0,85 g, 4,93 mmol) ble tilsatt til oppløsningen. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til tilbakesløp i 12 h og avkjølt til rt. H₂O (150 mL) ble tilsatt og nøytralisert med fast Na₂CO₃ til pH 7. Den vannholdige oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 mL), og de organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Råmaterialet ble rensert ved flash-kolonnekromatografi under eluering med heksaner/etylacetat (12/1 til 10/1) for å fjerne biprodukt og deretter med ren etylacetat for å gi et brunt, fast stoff 2 (0,54 g, 36 % utbytte). ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.79-7.69 (m, 3H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 4.82 (m, 2H) ppm.

[0560] Trinn c. En blanding av forbindelse 2 (0,54 g, 1,46 mmol), pinakol-diboran (0,82 g, 3,22 mmol), KOAc (0,86 g 8,76 mmol) og Pd-katalysator (0,12 g, 0,15 mmol) i dioksan (28 mL) ble oppvarmet ved 110 °C i 30 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt og fortynnet med H₂O. Den vannholdige laget ble ekstrahert med
 5 etylacetat, og det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Råmaterialet ble renset ved flash-kolonnekromatografi under eluering med etylacetat for å gi mørkegult fast stoff 3 (0,49 g, 73 % utbytte). ¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.90-7.70 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 1.40-1.20 (m, 24H) ppm.

10

[0561] Trinn d. En blanding av 3 (400 mg, 0,87 mmol), jodimidazol forbindelse 4 (630 mg, 1,73 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol) og kaliumkarbonat (311 mg, 2,25 mmol) i DMSO (10 mL) og H₂O (3,5 mL) ble oppvarmet ved 100 °C i 14 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rt, fortynnet med H₂O og ekstrahert med
 15 diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum. Råmaterialet ble renset ved flash-kolonnekromatografi (etylacetat/metanol = 97/3 (v/v)) for å gi forbindelse 5 (357 mg, 61 % utbytte) som et lysegult, fast stoff. ¹H NMR (CDC13, 300 MHz) δ 7.95-6.90 (m, 9H), 4.95(m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

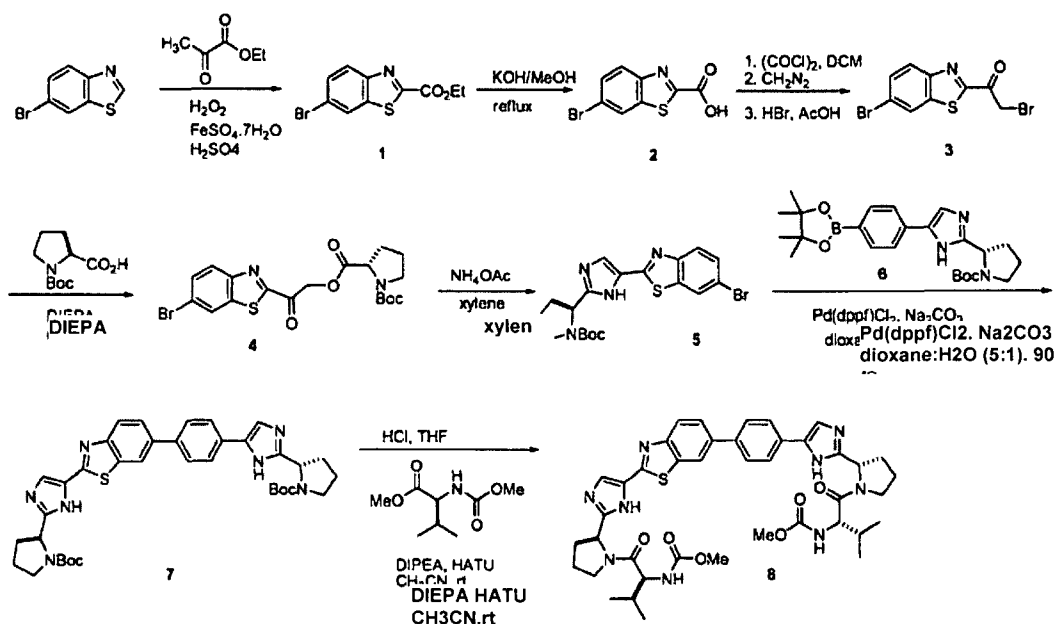
20

[0562] Trinn e. Til en omrørt suspensjon av 5 (40 mg, 0,059 mmol) i THE (0,6 mL) ved rt ble det tilsatt 4 N HCl-løsning i 1,4-dioksan (0,6 mL), og blandingen ble omrørt ved rt i 4 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* for å gi et HCl-salt (37 mg, 100 % utbytte), som ble anvendt uten rensning i neste trinn. LC-MS
 25 (ESI) *m/z*: [(M+2H)/2]⁺ 478.5.

[0563] Trinn f. Til en omrørt oppløsning av HO-salt fra ovenfor (37 mg, 0,059 mmol) og N-metoksykarbonyl-L-valin (22,6 mg, 0,13 mmol) i DMF (2 mL) ble tilsatt HATU (49 mg, 0,13 mmol) etterfulgt av diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,59 mmol).
 30 Etter å ha blitt omrørt ved rt i 4 h, ble reaksjonsblandingen fortynnet med H₂O og ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi råproduktet, som ble renset ved prep HPLC for å gi 6 (6,4 mg, 14 % utbytte) som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDC13, 300 MHz) δ 7.95-7.20 (m, 9H), 5.20 (in, 2H), 4.40-3.61 (rn, 6H), 3.34 (s,

6H), 3.20-1.90 (m, 12H), 0.95 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H). LC-MS (ESI) m/z : Em-Hr 793.

- [0564] **Trinn g.** Tilsvarende ble de seks-leddede analogene (2a, 2b, 2c) av forbindelse 2 ble framstilt ved å følge publiserte prosedyrer. Forbindelser 2a, 2b og 2c ble ytterligere omdannet ved å følge de samme syntetiske sekvensene og betingelsene som er beskrevet ovenfor, for å gi deres perspektive analoger av forbindelse 6.



Scheme 12-9

Skjema 12-9

- [0565] **Trinn a.** Ifølge skjema 12-9, ble det til etyl-pyruvat (24,4 g, 23,4 mL, 210 mmol) dråpevis tilsatt H2O2 (35 %, 13,6 g, 13,6 mL, 140 mmol) ved 0 °C, etterfulgt av omrøring i 5 min. Til en blanding av 6-brom-benzotiazol (10,0 g, 46,7 mmol) i H2O (45 mL) og H2SO4 (13,7 g, 7,5 mL, 140 mmol) ble det samtidig tilsatt nylaget etyl-pyruvat-blanding og FeSO4/H2O (38,9 g, 140 mmol) i H2O (90 mL) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble holdt ved 0 °C og rørt ved rt over natten. Til blandingen ble det tilsatt ytterligere H2SO4 (27,4 g, 15,0 mL, 280 mmol), fulgt av nylaget etyl-pyruvat-blanding (28,8 g etyl-pyruvat, 46,8 mL, 420 mmol og H2O2 35 %, 27,2 g, 27,2 mL, 280 mmol) og FeSO4/H2O (77,8 g, 280 mmol) i H2O (180 mL) ved 0 °C. Etter omrøring ved 0 °C i 7,5 timer, ble overskudd-is tilsatt til

reaksjonsblandingen, og pH ble justert til 10-11 med en 2,0 M KOH-løsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert med EtOAc (5 x 300 mL), og de kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper for å gi en gul olje. Råprodukt 1 ble anvendt i neste trinn uten videre rensing. LC-MS (ESI) m/z: (M+1)⁺ 288.

[0566] Trinn b. Til en råløsning av 1 (-46,7 mmol) i MeOH (250 mL) ble det tilsatt KOH (25,2 g, 450 mmol). Etter at blandingen var oppvarmet under tilbaketilstand i 3 h ble alt flyktig ble fjernet på en rotasjonsfordamper for å gi et brunt, fast stoff. Det brune, faste stoffet ble oppløst i H₂O (200 mL) og deretter ekstrahert med EtOAc (3 x 200 mL). pH til den vannholdige fasen ble justert til 3-4 med 10 % HCl-oppløsning og ekstrahert med EtOAc (5 x 200 mL). Kombinerte organiske lag ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en rotasjonsfordamper for å gi 2 som et gult, fast stoff (9,66 g, 80 % utbytte). LC-MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 260.

[0567] Trinn c. Til en blanding av 2 (1,43 g, 5,5 mmol) i DCM (50 mL) ble langsomt tilsatt oxayl-klorid (14,0 g, 9,5 mL, 110 mmol) etterfulgt av en dråpe DMF ved rt. Etter at den resulterende blandingen ble rørt ved rt natten over (15 h), ble alle flyktige forbindelser fjernet på en roterende fordamper. Råblandingen ble anvendt i neste trinn uten rensing.

[0568] Trinn d. Til en løsning av 6-brom-benzotiazol-2-karbonyl-klorid 2 (-5,5 mmol) i THE (50 ml) ble det dråpevis tilsatt flash-generert diazometanoppløsning (ca. 16,6 mmol diazometanoppløsning generert fra 25,1 mmol fra 4-N,N-trimetyl-benzensulfonamid) ved 0 °C. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 30 min og deretter ble temperaturen tillatt å stige til rt. Etter at røringen ble fortsatt ved rt i 2,5 h, ble alle flyktige forbindelser fjernet på en roterende fordamper. Råblandingen ble anvendt i neste trinn uten videre rensing.

30

[0569] Trinn e. Til en blanding av 1-(6-brom-benzotiazol-2-yl)-2-diazo-etanon oppnådd fra ovenfor (-5,5 mol) i AcOH (30 mL) ble dett langsomt tilsatt vannholdig HBr (48 %, 0,69 mL, 6,1 mmol) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i ytterligere 2 h. Alt flyktig fjernet på en roterende fordamper, for å et mørkt, fast

stoff. Råblandingen ble ytterligere tørket ved azeotrop fordampning med toluen på en rotasjonsfordamper (15 mL x 2). Forbindelse 3 ble oppnådd som et mørkebrunt, fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

- 5 **[0570] Trinn f.** Til en råblanding av 2-brom-1-(6-brom-benzotiazol-2-yl)-etanon A7 (-5,5 mmol) i CH₃CN (50 mL) ble det tilsatt pyrrolidin-1,2-dikarboksytsyre 1-tert-butylester (1,31 g, 6,1 mmol) fulgt av tilsetning av DIPEA (2,14 g, 2,69 mL, 16,6 mmol) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 5 h, og deretter stoppet med H₂O. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL), og deretter
- 10 ble de kombinerte organiske fasene vasket med H₂O (50 mL) og saltoppløsning (50 mL), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en roterende fordamper. Råblandingen ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med heksaner/EtOAc = 6:1 til 4:1 (v/v) for å gi tittel-forbindelsene som brunt, fast stoff (297 mg, 12 % for totalt 4 trinn fra 2). LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 493.

15

- [0571] Trinn g.** Til en løsning av (S)-2-(2-(6-brombenzo[d]tiazol-2-yl)-2-oksoetyl) 1-tert-butyl-pyrrolidin-1,2-dikarboksylyat 4 (297 mg, 0,63 mmol) i xylen (5,0 mL) ble det tilsatt NH₄OAc (488 mg, 6,32 mmol). Den resulterende blanding ble oppvarmet ved 145 °C i 2 h, og deretter ble alt løsemiddel fjernet på en
- 20 rotasjonsfordamper for å gi en råblanding, som ble utsatt for kolonnekromatografi med eluering med heksaner:EtOAc = 1:1 til 0:1 i forhold). Forbindelse 5 ble oppnådd som brunt, fast stoff (65 mg, 23 %). LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 451.

- [0572] Trinn h.** En blanding av 5 (43 mg, 0,1 mmol), 6 (44 mg, 0,1 mmol, fremstilt som tidligere beskrevet), Pd(dppf)C12 (4 mg, 5 μmol) og Na₂CO₃ (35 mg, 0,33 mmol) i dioxane/H₂O (2,0 mL / 0,4 mL) ble gjennomspylt med N₂. Den resulterende blandingen ble rørt ved 90 °C i 8 h, og deretter fortynnet med H₂O. Reaksjonsblanding ble ekstrahert med EtOAc, og kombinert organisk materiale ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en rotasjonsfordamper.
- 30 Råblansingen ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med heksaner:EtOAc = 1:3 (v/v) for å gi 7 et gult, fast stoff (60 mg, 60 % utbytte). LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 683; (M-H)⁻ 681.

[0573] Trinn i. Til en råløsning av forbindelse 7 (717 mg, 1,056 mmol) i THE (7,5 mL) ble det tilsatt HCl (4.0 M i dioksan, 10 mL) ved rt. Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 16 h, og deretter ble alt flyktig fjernet på en roterende ford  mper, for    et gult, fast stoff. Det gule, faste stoffet ble vasket med dietyleter (2 x 10 mL) og så ytterligere tørket på en rotasjonsford  mper for    gi et gult, fast stoff. Det r  e, faste stoffet ble anvendt i neste trinn uten videre rensing. Det avbeskyttede frie aminet fra ovenfor (48 mg, -0.1 mmol) ble oppløst i CH₃CN (1,0 mL), ble behandlet med N-metoksykarbonyl-L-valin (35 mg, 0,2 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) og DIEPA (52 mg, 65 JAL, 0,4 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved rt i 2,5 h, og deretter ble alt løsemiddel fjernet på en roterende ford  mper, for    gi råblanding. Råblandingen ble rens  t ved prep-HPLC ved eluering med H₂O til CH₃CN, og den isolerte forbindelsen var -80 % ren. Produktet ble ytterligere rens  t ved prep-TLC ved eluering med EtOAc til 5 % NH₄OH for    gi produkt 8 (4,5 mg) som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)    8.12 (Br s, 1H), 7.58-7.84 (m, 5H), 7.28-7.46 (m, 4H), 5.38-5.58 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 21H), 1.20-1.40 (m, 81H), 0.81- 0.91(m, 12H). LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 795.

[0574]

20

Biologisk aktivitet

[0575] Biologiske aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved hjelp av en HCV-replikon-analyse. Cellelinjen Ib_Huh-Luc/Neo-ET som vedvarende uttrykker en bicistronisk genotype Ib replikon i Huh 7-celler ble skaffet fra ReBLikon GMBH. Denne cellelinjen ble anvendt til    teste forbindelsens hemming ved hjelp av luciferase-enzymaktivitetsavlesning som en måling av forbindelsens hemming av replikonniv  er.

[0576] På dag 1 (dagen etter plating), blir hver forbindelse tilsatt i triplikat til cellene. Platene inkuberes i 72 timer forut for kjøring av luciferase-analysen. Enzymaktiviteten ble målt med et Bright-Glo Kit (kat. nummer E2620) produsert av Promega Corporation. Følgende ligning ble benyttet til    generere en prosent-kontrollverdi for hver forbindelse.

% kontroll = (snitt forbindelsesverdi/snitt kontroll)* 100

[0577] EC₅₀-verdien ble fastsatt ved hjelp GraphPad Prism og følgende ligning:

5

$$Y = \text{bunn} + (\text{topp-bunn}) / (1 + 10^A ((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))$$

[0578] EC₅₀-verdiene av forbindelsene er gjentatt flere ganger i replikon-analysen.

10

[0579] Eksempelforbindelser av den beskrevne oppfinnelsen er illustrert i tabell 1 og 2. Tabell 1 omfatter hemmende aktivitet for mange av forbindelsene med hensyn til HCV lb. Ekstra massespektrometri-resultater er angitt. Tabell 2 gir ytterligere eksemplforbindelser ifølge oppfinnelsen. Den biologiske aktiviteten er angitt som *, **, *** eller ****, noe som tilsvarer EC₅₀ områdene > 1000 nM, 999 nM til 10 nM, 9,9 nM til 1 nM, eller <1 nM.

15

Farmasøytiske sammensetninger

20 **[0580]** Et ellefte aspekt ved oppfinnelsen gir en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen. I en første utførelsesform omfatter den farmasøytiske sammensetningen ytterligere en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter eller bærere, og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske ingredienser. Slike eksipienter er kjent for fagfolk innen brannsjen.

25 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter, uten begrensning, basiske forbindelser som frie baser. En grundig diskusjon av farmasøytisk akseptable eksipienter og salter finnes i Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18. utgave (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

30 **[0581]** Avhengig av den tilsiktede administreringsmåte, kan de farmasøytiske sammensetningene være i form av faste, halvfaste eller flytende doseringsformer, som for eksempel tabletter, stikkpiller, piller, kapsler, pulvere, væsker, suspensjoner, kremer, salver, lotions eller lignende, fortrinnsvis i enhetsdoseform egnet for enkelt administrering av en presis dose. Sammensetningene vil omfatte

en effektiv mengde av det valgte medikament i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer og kan, i tillegg, inkludere andre farmasøytiske midler, adjuvanser, fortynningsmidler, buffere osv.

- 5 **[0582]** Oppfinnelsen omfatter et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, inkludert isomerer, racemiske eller ikke-racemiske blandinger av isomerer, eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske bestanddeler.

10

[0583] For faste sammensetninger kan konvensjonelle ikke-toksiske faste bærere inkludere, for eksempel, farmasøytiske kvaliteter av mannitol, laktose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarin, talkum, cellulose, glukose, sukrose, magnesiumkarbonat og lignende.

15

[0584] For oral administrering vil preparatet vanligvis være i form av en tablett, kapsel, en softgel-kapsel, ikke vannholdig løsning, suspensjon eller sirup.

Tabletter og kapsler er foretrukne orale administrasjonsformer. Tabletter og kapsler for oral bruk vil generelt inkludere en eller flere vanlige bærere som

- 20 laktose og maisstivelse. Smøremidler, som magnesiumstearat, blir også typisk tilsatt. Når flytende suspensjoner benyttes, kan det aktive midlet blandes med emulgerings- og suspenderingsmidler. Om ønsket kan aroma-, farge- og/eller søtningsmidler tilsettes i tillegg. Andre valgfrie komponenter for inkorporering i en oral formulering inkluderer, men er ikke begrenset til, konserveringsmidler,
- 25 suspenderingsmidler, fortykningsmidler og lignende.

[0585] Et tolvte aspekt av oppfinnelsen gir anvendelser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et medikament.

- 30 **[0586]** I en første utførelse av det tolvte aspektet, er medikamentet for behandling av hepatitt C.

[0587] Et trettende aspekt ved oppfinnelsen gir en fremgangsmåte for å behandle hepatitt C som innbefatter administrering til et subjekt som trenger det, en

terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eventuelt i en farmasøytisk sammensetning. Et farmasøytisk eller terapeutisk effektiv mengde av blandingen vil bli levert til subjektet. Den nøyaktige effektive mengden vil variere fra subjekt til subjekt og vil være avhengig av art, alder, subjektets størrelse og helse, natur og omfang av tilstanden som behandles, anbefalinger av behandlende lege, og terapi eller kombinasjon av terapier valgt for administrasjon. Således kan den effektive mengden for en gitt situasjon bestemmes ved rutinemessig eksperimentering. Subjektet kan tilføres så mange doser som er nødvendig for å redusere og/eller lindre tegn, symptomer eller årsaker til aktuell sykdom, eller føre til en hvilken som helst annen ønsket endring av et biologisk system. En med vanlige kunnskaper innen bransjen for behandling av slike sykdommer vil være i stand til, uten unødig eksperimentering, og avhengig av personlig kunnskap og beskrivelsen denne søknaden, å fastslå en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for en gitt sykdom.

Kombinasjonsterapi

[0588] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse og deres isomere former og farmasøytisk akseptable salter derav er anvendelige ved behandling og forebygging av HCV-infeksjon alene eller når de brukes i kombinasjon med andre forbindelser rettet mot virale eller cellulære elementer eller funksjoner som er involvert i HCV-livssyklusen. Klasser av forbindelser som kan benyttes ifølge oppfinnelsen kan inkludere, uten begrensning, alle klasser av HCV-antivirale midler. For kombinasjonsterapier, mekanistiske klasser av midler som kan være nyttige når de kombineres med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfatter for eksempel nukleoside og ikke-nukleoside hemmere av HCV-polymerase, proteasehemmere, helicasehemmere, NS4B-hemmere og medisinske midler som funksjonelt hemmer det interne ribosomale inntrengingsstedet (IRES) og andre legemidler som hemmer HCV-cellebinding eller virus-inntrenging, HCV RNA oversettelse, HCV RNA transkripsjon, replikering eller HCV-modning, montering eller virusfrigivelse. Spesifikke forbindelser i disse klassene og som er nyttige i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, makrosykliske, heterosykliske og lineære HCV proteasehemmere

som telaprevirs (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN -191 (R-7227), TMC-435350 (aka TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (HCV NS4A protease ko-faktorhemmer), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-
 5 450 EP-013 420 (og kongenerer) og VBY-376, Nucleosidisk HCV polymerase (replikase) -hemmere nyttig i oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 og PSI-879 og diverse andre nukleosid- og nukleotidanaloger og HCV-hemmere, inkludert (men ikke begrenset til) de som er avledet som 2-C-metyl-modifisert
 10 nukleotider, 4-aza-modifisert nukleotider, og 7-deaza-modifisert nukleotider. Ikke-nukleosidiske HCV-polymerase (replikase) hemmere som er nyttige i oppfinnelsen, omfatter, men er ikke begrenset til, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 og GL-60667.

15

[0589] I tillegg kan NS5A-hemmere ifølge foreliggende oppfinnelse brukes i kombinasjon med cyclophyllin immunophyllin og antagonister (for eksempel, uten begrensning, DEBIO-forbindelser, NM-811, så vel som cyklosporin og dets derivater), kinase-hemmere, hemmere av varmesjokkproteiner (f.eks. HSP90 og
 20 HSP70), andre immunmodulerende midler som kan inkludere, uten begrensning, interferoner (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda eller syntetiske) som Intron ATM, Roferon-ATM, Canferon-A300TM, AdvaferonTM, InfergenTM, HumoferonTM, Sumiferon MPTM, Alfaferonelm, IFN-atm, FeronTM og lignende; polyetylenglycol-derivatiserte (pegylerte) interferonforbindelser, som PEG-
 25 interferon-a-2a (PegasysTm), PEG-interferon-a-2b (PEGIntronTm), pegylert IFN-a-con1 og lignende; langtidsvirkende formuleringer og derivasjoner av interferonforbindelser som albumin-koblet interferon, AlbuferonTM, Locteron TM og lignende; interferoner med ulike typer av styrte leveringssystemer (f.eks. ITCA-638, omega-interferon levert av Duros TM subkutan leveringssystem),
 30 forbindelser som stimulerer syntesen av interferon i celler, som resiquimod og lignende; interleukiner, forbindelser som forbedrer utviklingen av type 1 hjelper T-celle-respons, som SCV -07 og lignende, TOLL-lignende reseptoragonister som CpG-10101 (actilon), isotorabine, ANA773 og liknende; thymosin a-1, ANA-245 og ANA-246, histamindihydroklorid, propagermanium; tetraklordecaoksid, ampligen,

- IMP-321; KRN-7000; antistoffer, som civacir, XTL-6865 og liknende, og profylaktiske og terapeutiske vaksiner som InnoVac C, HCV EI E2/MF59 og lignende. I tillegg kan hvilken som helst av de ovenfor beskrevne metodene som omfatter tilførsel av en NS5A-inhibitor, en type I interferon-reseptoragonist (f.eks. en IFN- α) og en type II-interferon-reseptoragonist (f.eks. en IFN- γ) forbedres ved administrering av en effektiv mengde av en TNF- α -antagonist. Eksemplariske, ikke-begrensende TNF- α -antagonister som er egnet for bruk i slike kombinasjonsterapier omfatter ENBREL TM, REMICADETM og HUMIRA TM.
- 10 **[0590]** I tillegg kan NS5A-inhibitorer ifølge foreliggende oppfinnelse brukes i kombinasjon med antiprotozoaner og andre antivirale midler antatt å være effektiv i behandling av HCV-infeksjon, som, uten begrensning, promedikamentet nitazoxanid. Nitazoxanid kan anvendes som et middel i kombinasjon med forbindelsene beskrevet i denne oppfinnelsen, så vel som i kombinasjon med andre midler som er nyttige i behandling av HCV-infeksjon som peginterferon alfa-2a og ribavarin (se f.eks. Rossignol, JF and Keeffe, EB, *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008).
- 20 **[0591]** NS5A-hemmere ifølge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes med alternative former for interferoner og pegylerte interferoner, ribavirin eller dets analoger (f.eks. tarabavarin, levoviron), mikroRNA, små interfererende RNA-forbindelser (f.eks. SIRPLEX-140-N og lignende), nukleotid- eller nukleosidanaloger, immunglobuliner, hepatoprotektanter, anti-inflammatoriske midler og andre hemmere av NS5A. Hemmere av andre mål i HCV-livssyklusen omfatter NS3 helikase-hemmere, NS4A ko-faktor-hemmere, antisens-oligonukleotid-hemmere, som ISIS-14803, AVI-4065 og lignende; vektor-kodet kort hårnåls-RNA (shRNA), HCV spesifikke ribozymmer som heptazym, RPI, 13919 og liknende; inngangs-hemmere som HepeX-C, HuMax-HepC og lignende; alfa glukosidasehemmere som celgosivir, UT-231b og lignende; KPE 02003002 og BIVN 401 og IMPDH-hemmere. Andre illustrerende HCV-hemmerforbindelser inkluderer de beskrevet i følgende publikasjoner: U.S. Pat. No. 5,807,876; U.S. Pat. No. 6,498,178; U.S. Pat. No. 6,344,465; U.S. Pat. No. 6,054,472; W097/40028; W098/40381; W000/56331, WO 02/04425; WO 03/007945; WO 03/010141; WO 03/000254; WO 01/32153; WO 00/06529; WO 00/18231; WO

00/10573; WO 00/13708; WO 01/85172; WO 03/037893; WO 03/037894; WO 03/037895; WO 02/100851; WO 02/100846; EP 1256628; WO 99/01582; WO 00/09543; W002/18369; W098/17679, W000/056331; WO 98/22496; WO 99/07734; WO 05/073216, WO 05/073195 og WO 08/021927.

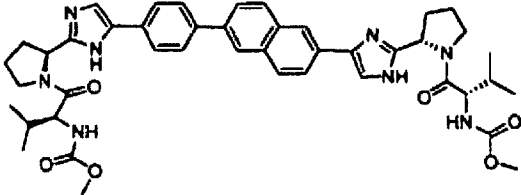
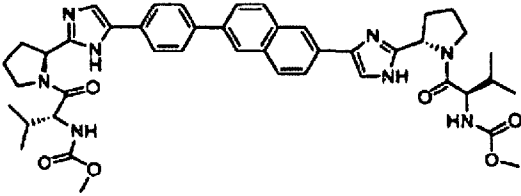
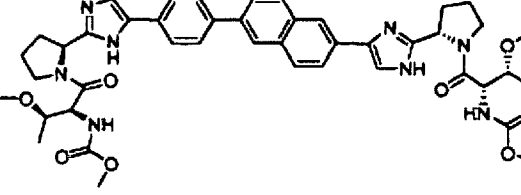
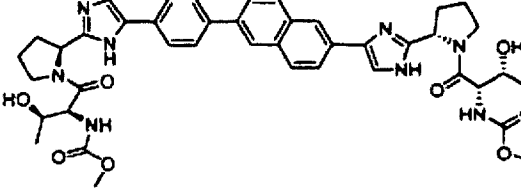
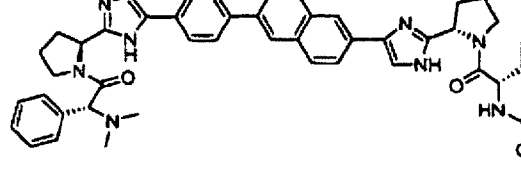
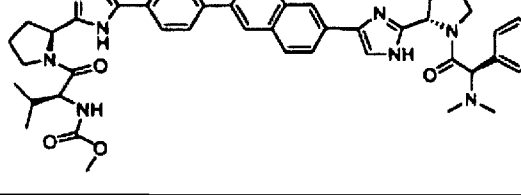
5

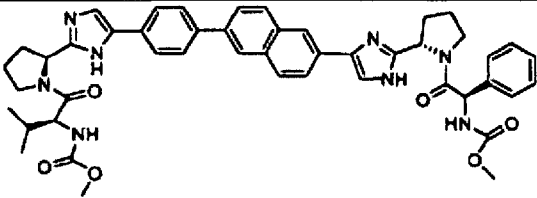
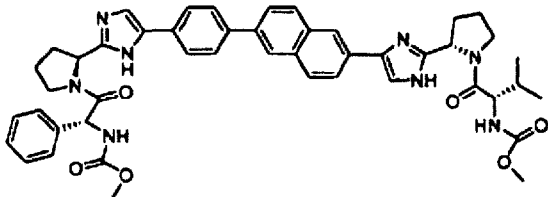
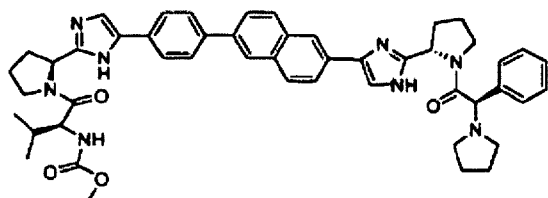
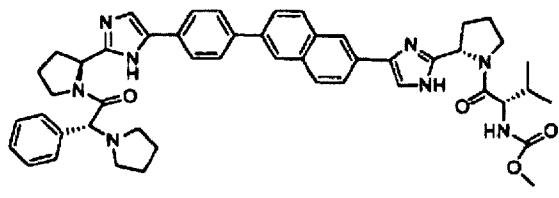
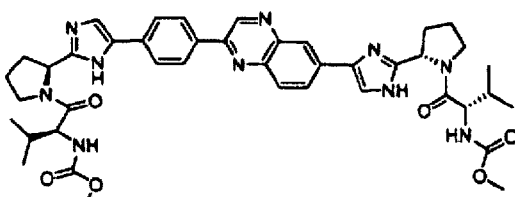
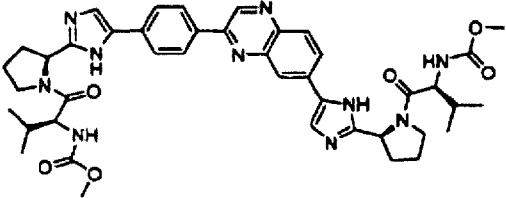
- [0592]** I tillegg kan kombinasjoner av, for eksempel, ribavirin og interferon, bli administrert som multippel kombinasjonsterapi med minst en av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse. Den foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til de nevnte klassene eller forbindelsene og omfatter kjente og nye
- 10 forbindelser og kombinasjoner av biologisk aktive midler (se, Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. and Seeff, L.B., *AASLD retningslinjer*. 1-22, 2009 og Maims, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F. and Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007, Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S. og McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007 , Lindenbach, B.D.
- 15 and Rice, ,C.M., *Nature* 436:933-938, 2005, Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H. og Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005, Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007, Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S. and Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004, Okamoto, T., Nishimura, Y.,
- 20 Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K. and Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006, Soriano, V., Peters, M.G. and Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009, Huang, Z., Murray, M.G. and Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006 og Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006, som alle er inkorporert her ved referanse, i sin helhet). Det er
- 25 meningen at kombinasjonsterapier i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter en hvilken som helst kjemisk kompatibel kombinasjon av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsesgruppen med andre forbindelser av oppfinnelsesgruppen eller andre forbindelser utenom oppfinnelsesgruppen, så lenge kombinasjonen ikke eliminerer den anti-virale aktiviteten til forbindelsen ifølge denne
- 30 oppfinnelsesgruppen eller den anti-virale aktiviteten av den farmasøytiske sammensetningen i seg selv.

[0593] Kombinasjonsterapi kan være sekvensiell, det vil si behandling med et middel først og deretter et andre middel (for eksempel, hvor hver behandling

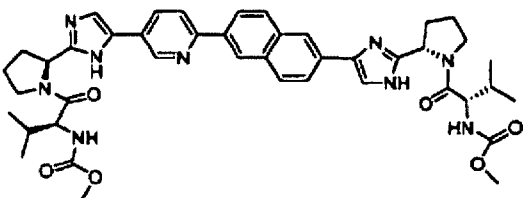
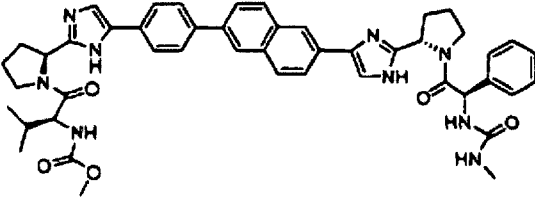
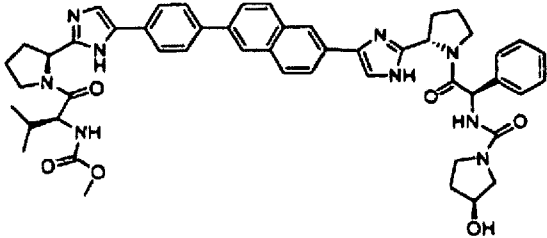
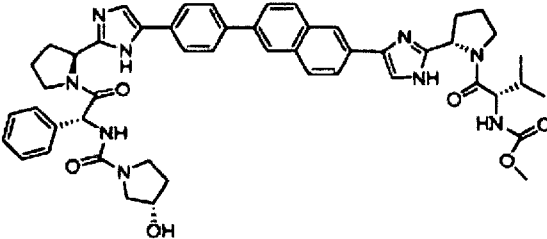
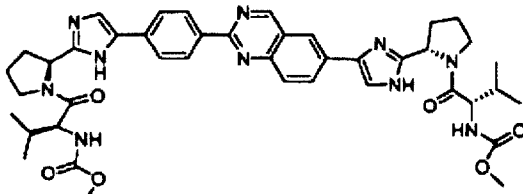
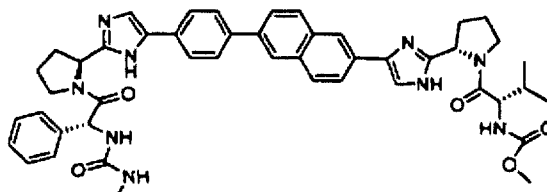
omfatter en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller hvor en behandling omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og det andre omfatter en eller flere biologisk aktive midler), eller det kan være behandling med begge midlene samtidig. Sekvensiell behandling kan omfatte en rimelig tid etter avslutningen av den første behandlingen før begynnelsen av den andre behandlingen. Behandling med begge midlene samtidig kan være i den samme daglige dose eller i separate doser. Kombinasjonsbehandling trenger ikke være begrenset til to midler og kan inkludere tre eller flere midler. Doseringene for både samtidig og sekvensiell kombinasjonsbehandling vil avhenge av ratene for absorpsjon, fordeling, metabolisme og utskillelse av komponentene i kombinasjonsbehandlingen så vel som andre faktorer kjent for en fagkyndig i bransjen. Doseringsverdiene vil også variere med alvorlighetsgraden av tilstanden som skal lindres. Det er videre å bemerke at for et bestemt subjekt, kan de spesifikke doseringsregimene og planene justeres over tid i henhold til den enkeltes behov og den profesjonelle vurderingen av personen som administrerer eller overvåker administrering av kombinasjonsbehandlingen.

Tabell 1

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
1		****	789,4
2		***	789,4
3		****	821,4
4		****	793,4
5		****	793,4
6		****	793,4

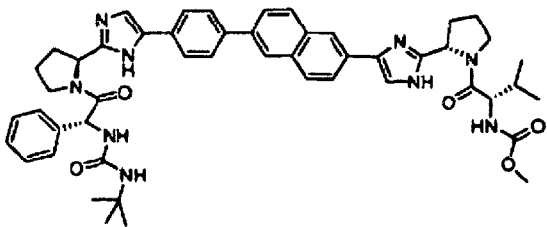
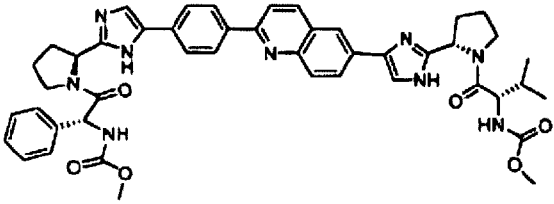
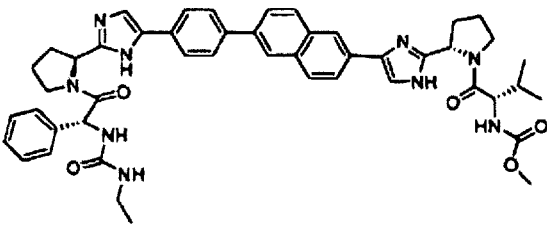
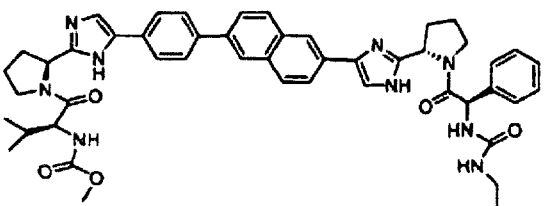
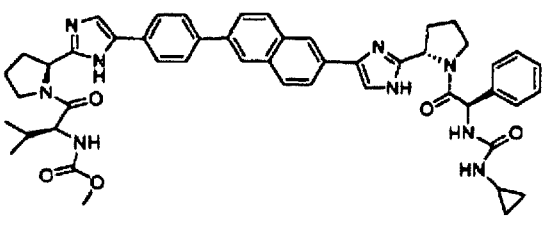
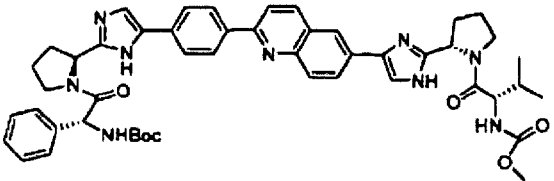
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
7		****	823,4
8		****	823,4
9		****	819,4
10		****	819,4
11		****	791,4
12		***	791,4

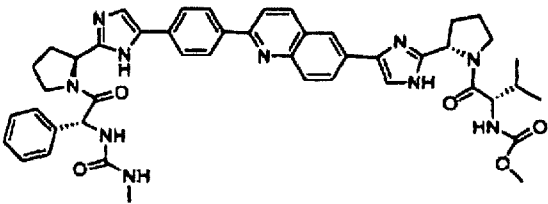
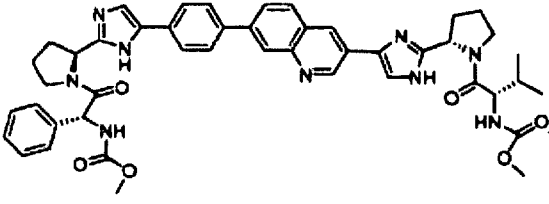
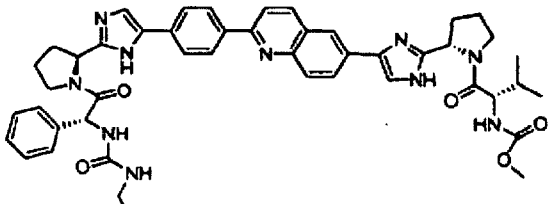
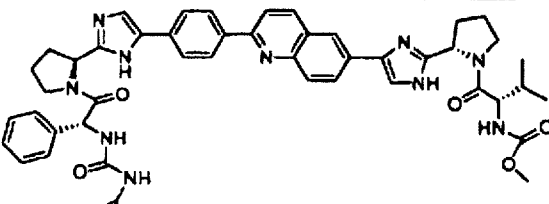
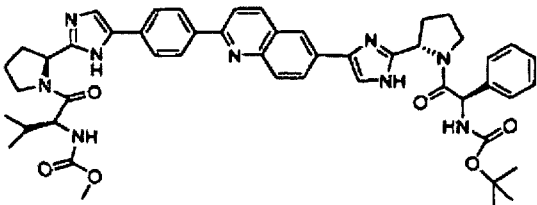
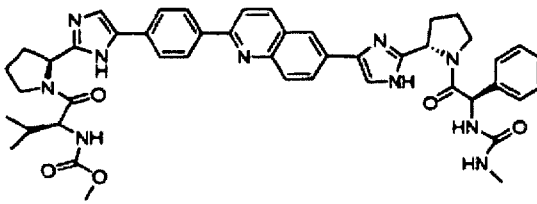
201

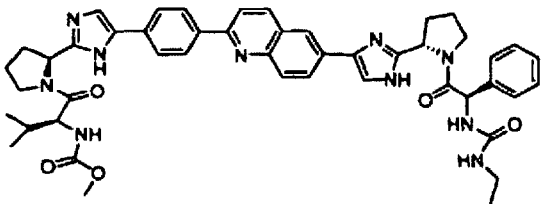
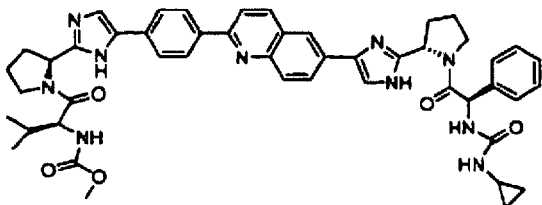
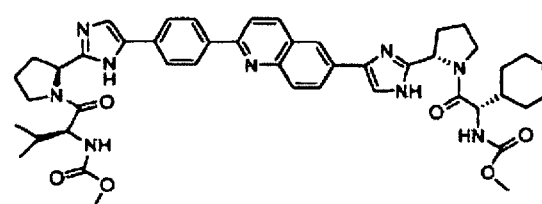
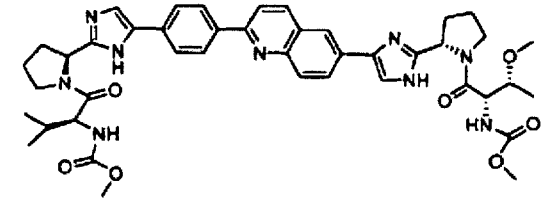
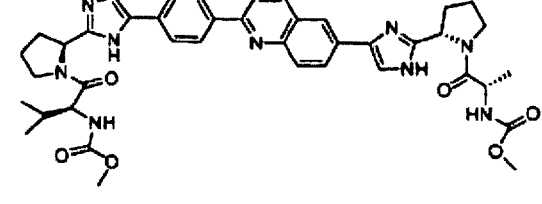
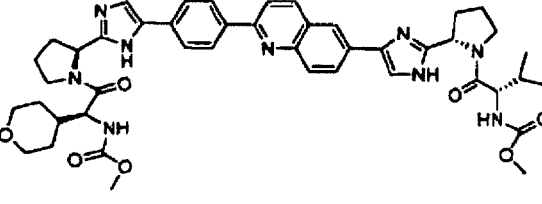
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
13		****	790,4
14s		****	822,4
15		****	878,4
16		****	878,4
17		****	791,4
18		****	822,4

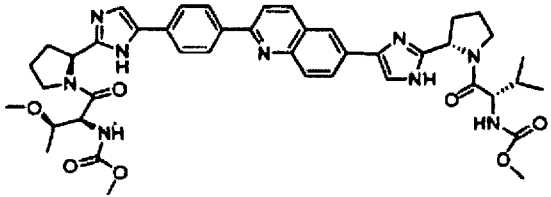
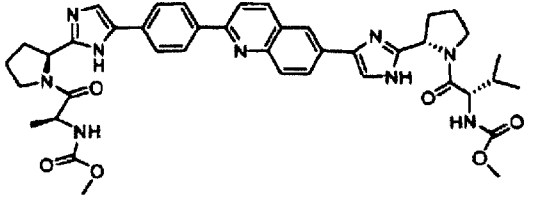
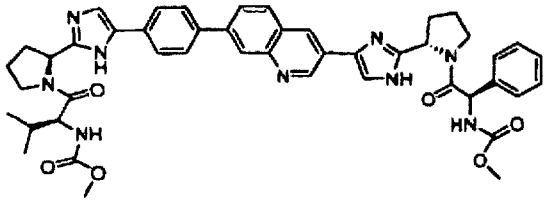
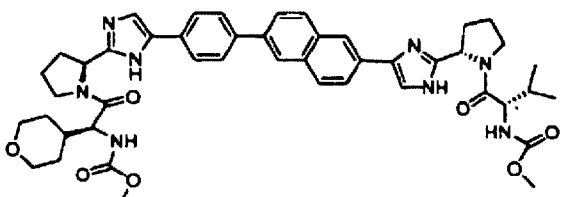
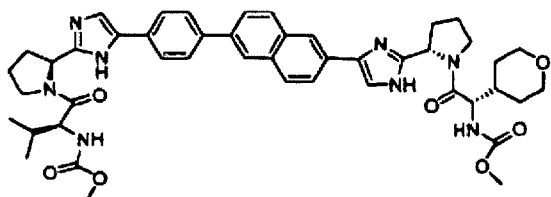
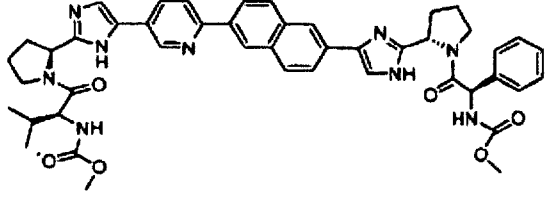
202

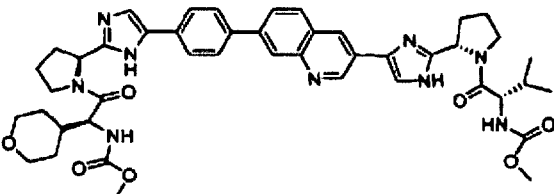
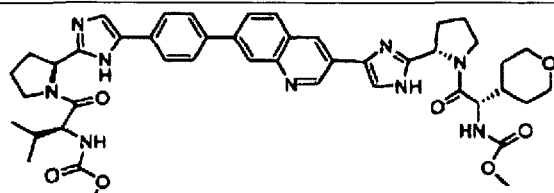
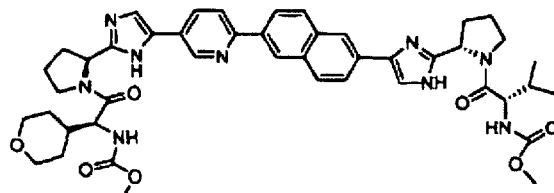
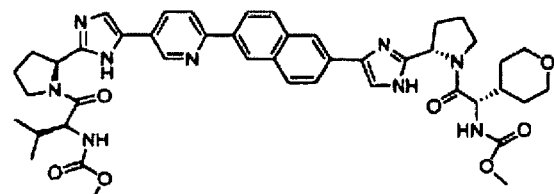
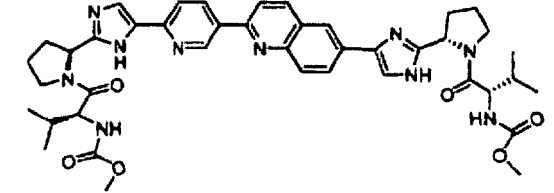
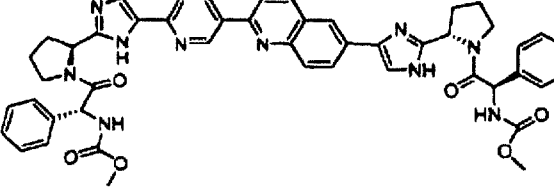
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
19		****	790,4
20		****	789,4
21		****	790,4
22		****	790,4
23		****	864,4
24		****	848,4

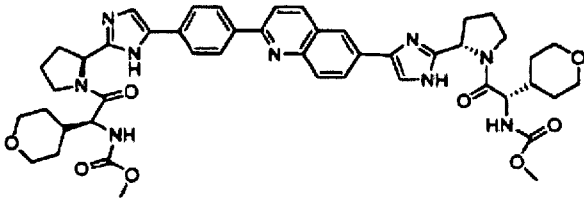
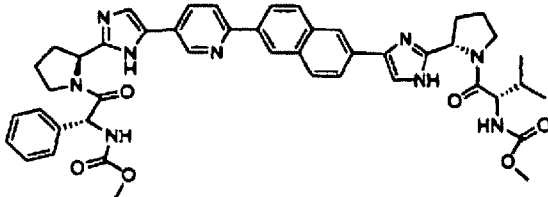
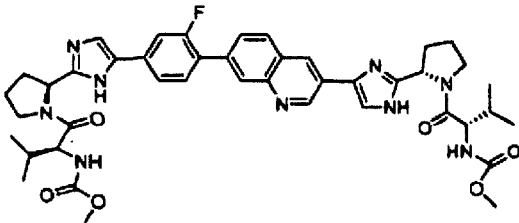
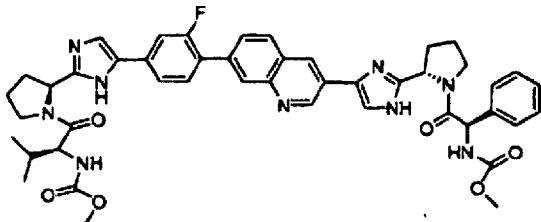
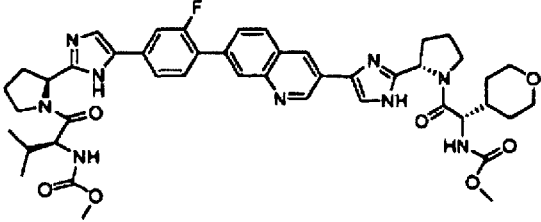
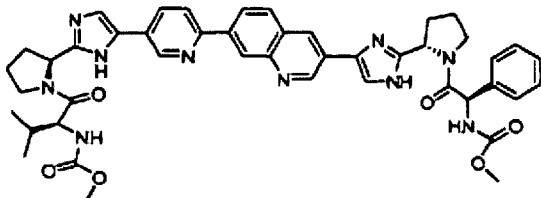
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
25		****	864,4
26		****	824,4
27		****	836,4
28		****	836,4
29		****	848,4
30		****	866,4

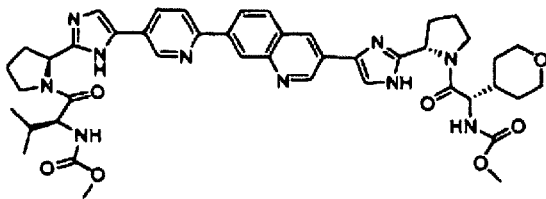
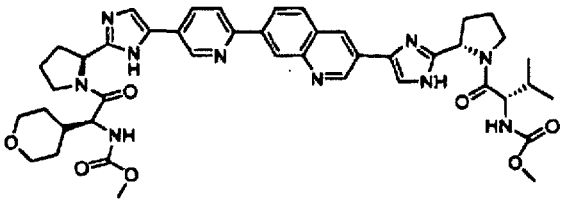
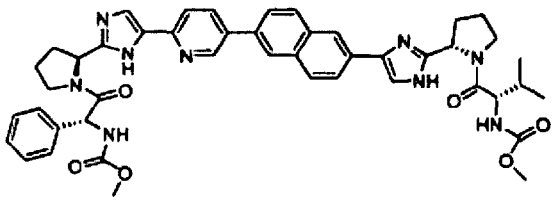
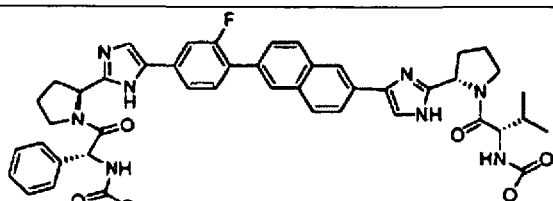
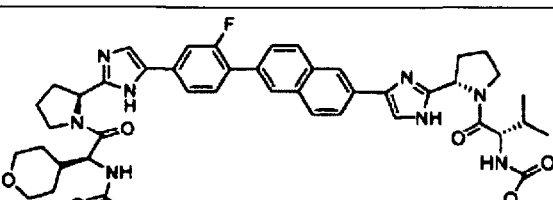
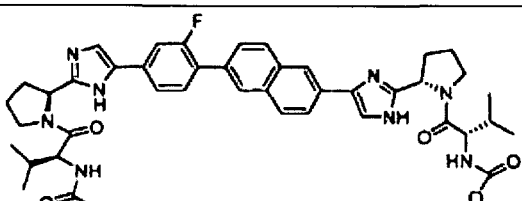
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
31		****	823,4
32		****	824,4
33		****	837,4
34		****	849,4
35		****	866,4
36		****	823,4

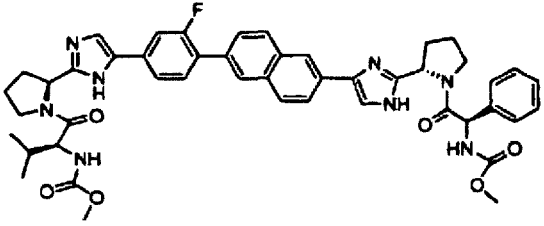
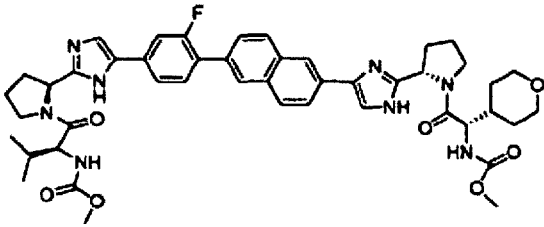
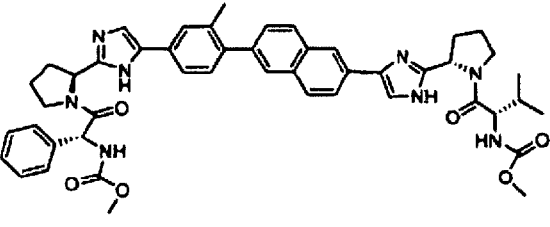
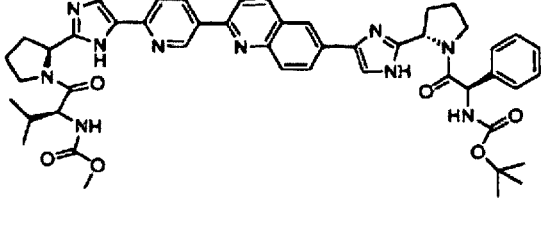
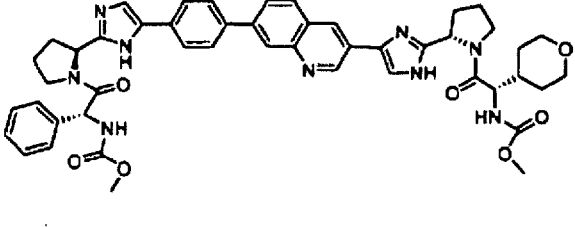
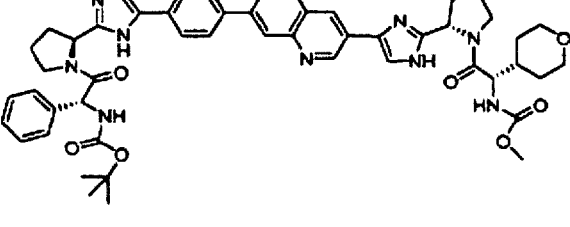
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
37		****	837,4
38		****	849,4
39		****	832,4
40		****	806,4
41		****	762,4
42		****	832,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
43		****	806,4
44		****	762,4
45		****	824,4
46		****	831,4
47		****	831,4
48		****	824,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
49		****	832,4
50		****	832,4
51		****	832,4
52		****	832,4
53		****	791,4
54		****	859,4

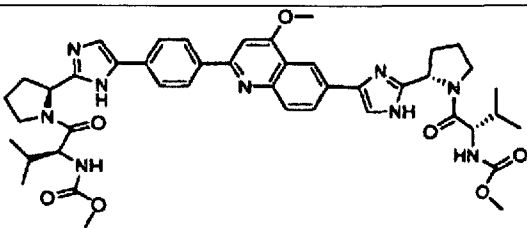
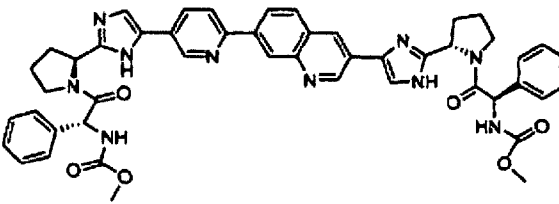
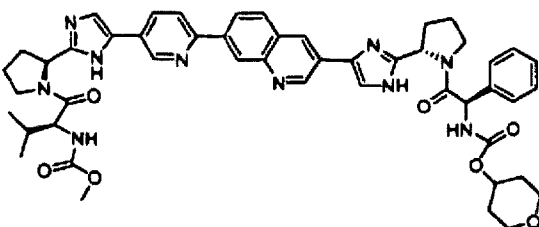
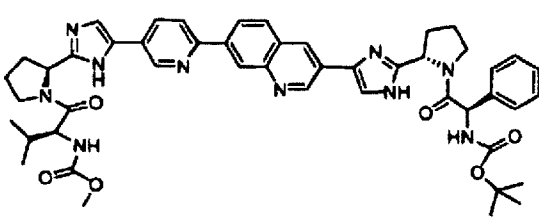
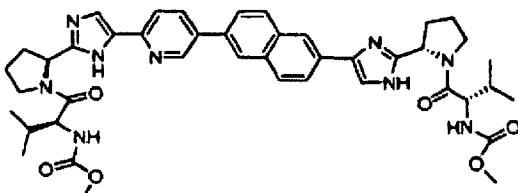
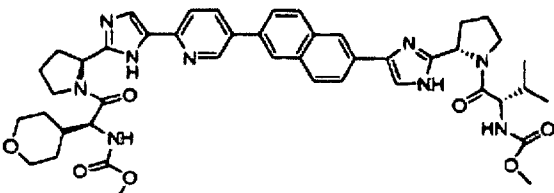
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
55		****	877,4
56		****	824,4
57		****	808,4
58		****	842,4
59		****	850,4
60		****	825,4

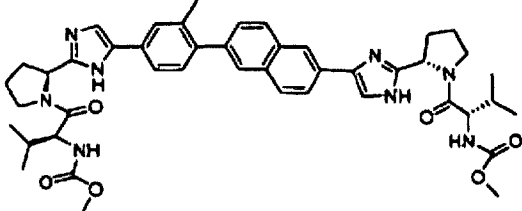
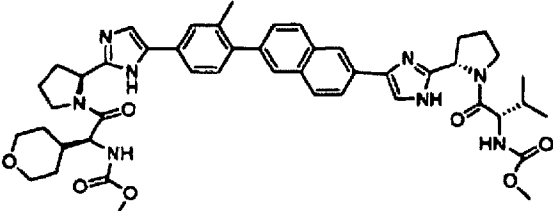
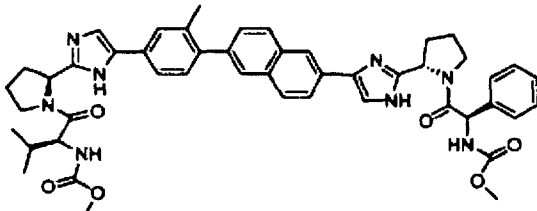
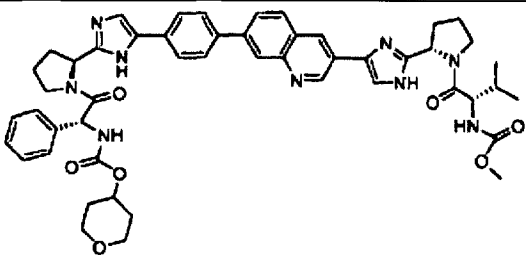
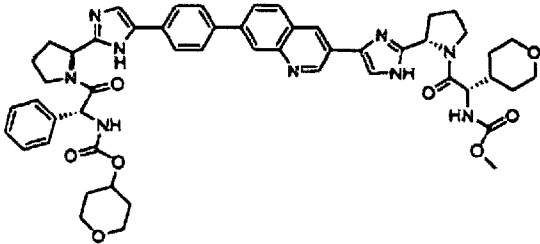
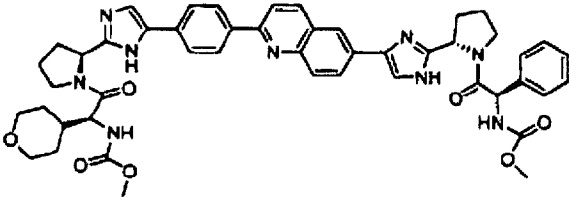
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
61		****	833,4
62		****	833,4
63		****	824,4
64		****	841,4
65		****	849,4
66		****	807,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
67		****	841,4
68		****	849,4
69		****	837,4
70		****	867,4
71		****	866,4
72		****	908,4

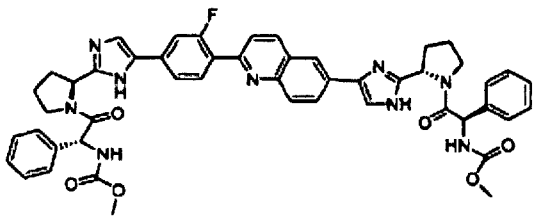
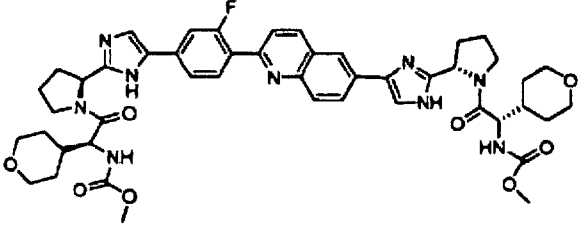
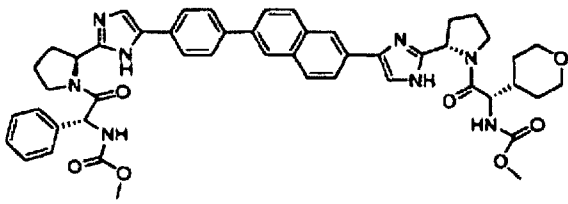
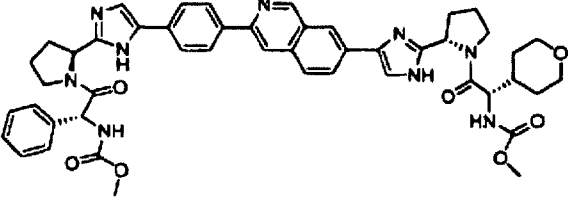
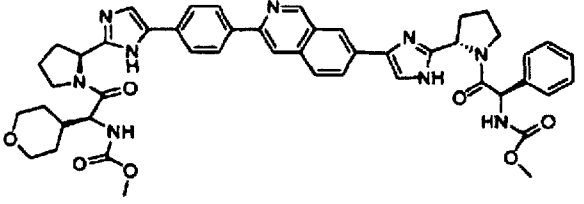
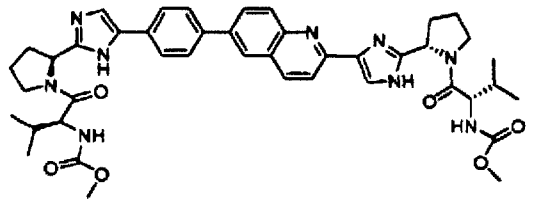
211

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
73		****	874,4
74		****	791,4
75		****	875,5
76		****	806,4
77		**	874,4
78		****	888,4

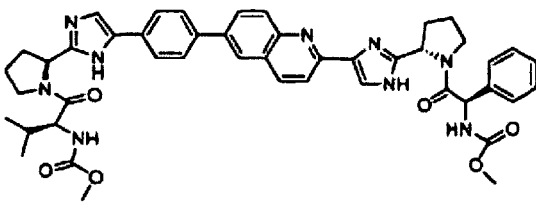
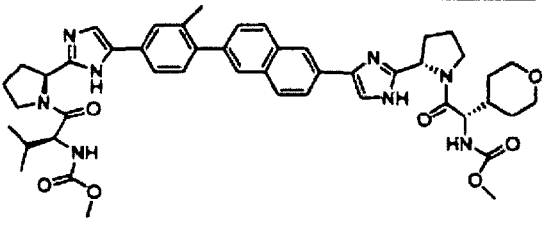
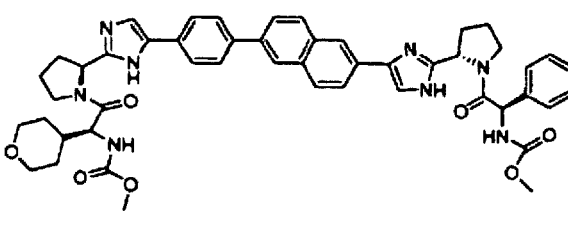
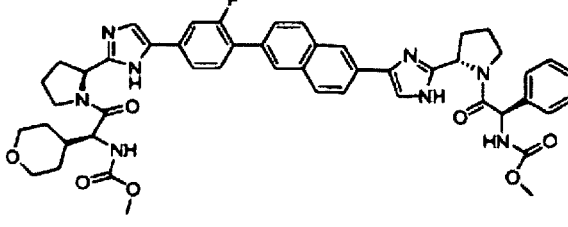
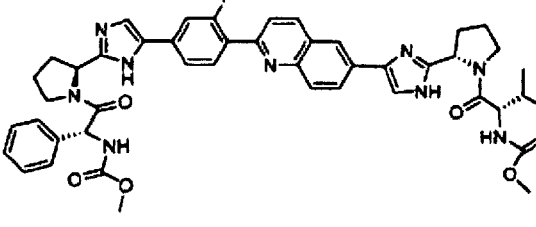
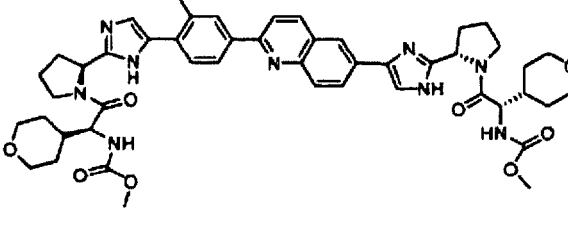
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
79		****	820,4
80		****	859,4
81		****	895,4
82		****	867,4
83		****	790,4
84		****	832,4

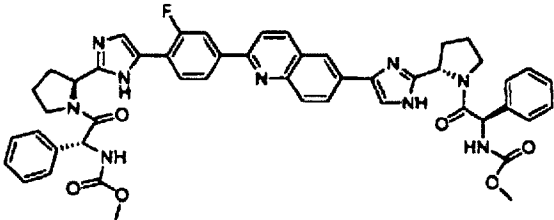
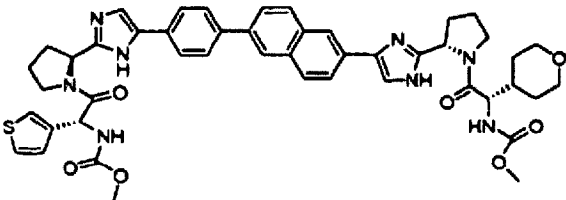
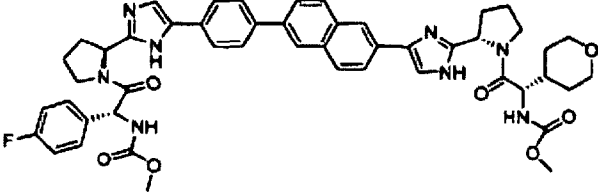
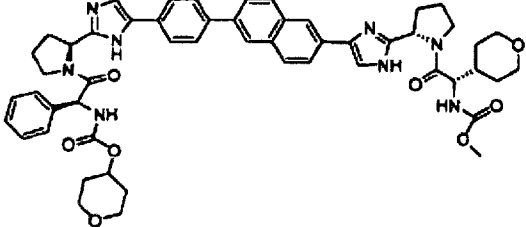
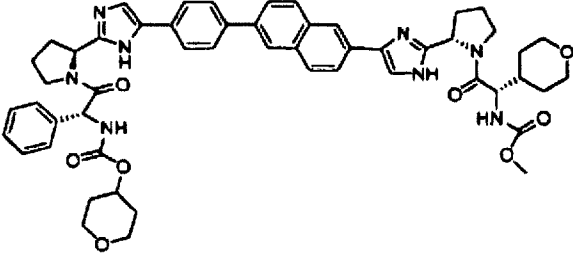
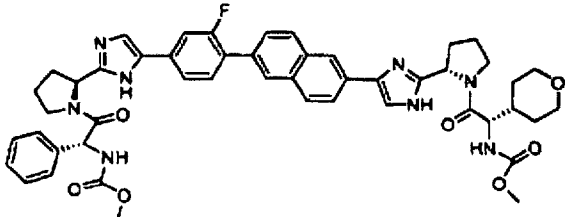
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
85		****	803,4
86		****	845,4
87		****	837,4
88		****	894,4
89		****	936,4
90		****	866,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
91		****	908,4
92		****	936,4
93		****	791,4
94		****	825,4
95		****	833,4
96		****	808,4

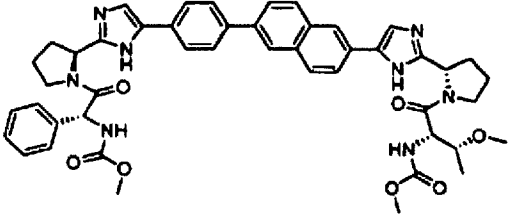
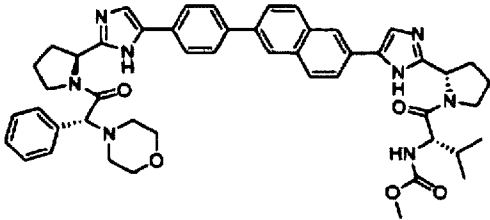
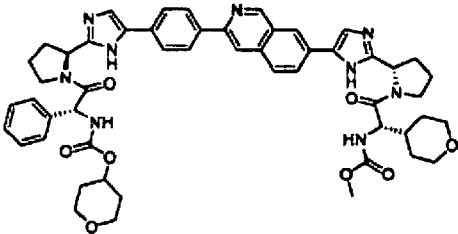
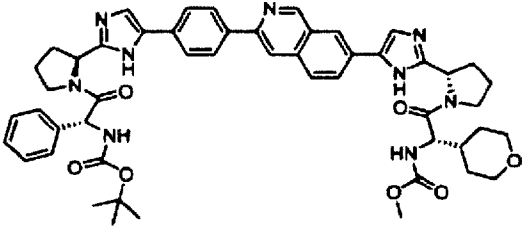
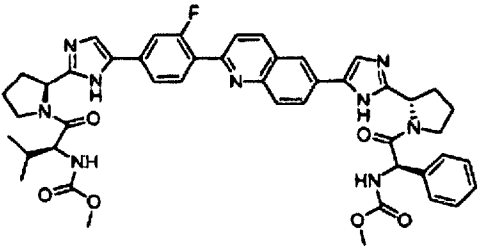
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
97		****	876,4
98		****	892,4
99		****	865,4
100		****	866,4
101		****	866,4
102		****	790,4

216

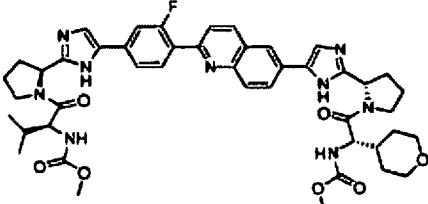
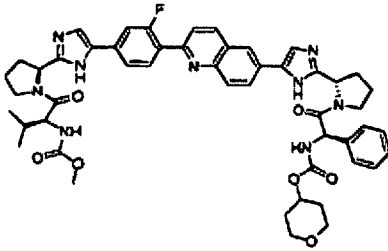
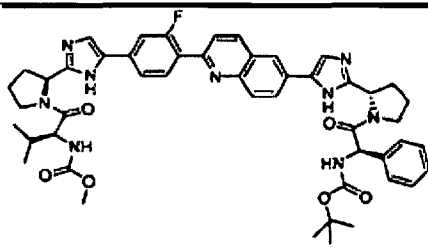
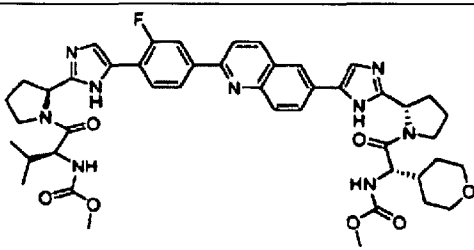
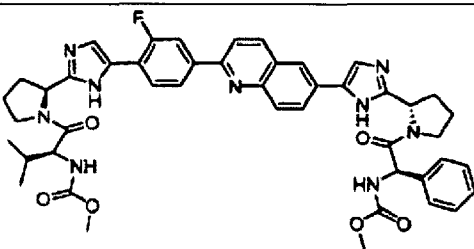
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
103		****	824,4
104		****	845,4
105		****	865,4
106		****	883,4
107		****	842,4
108		****	892,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
109		****	876,4
110		****	871,4
111		****	883,4
112		****	935,4
113		****	935,4
114		****	883,4

218

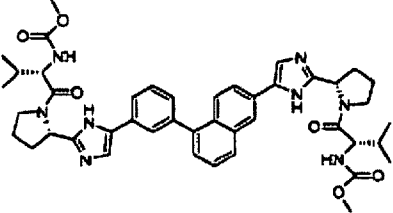
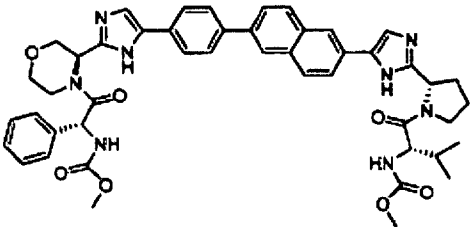
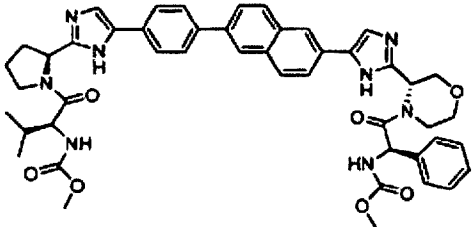
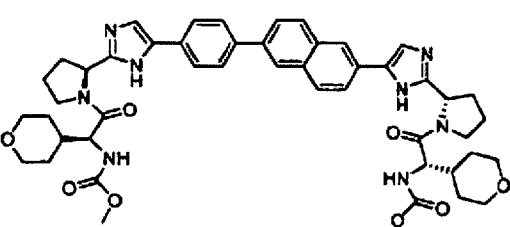
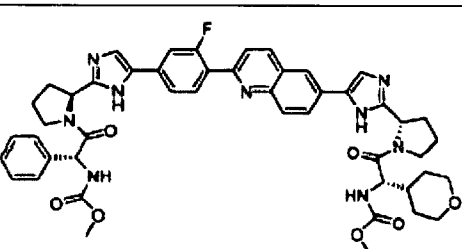
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
115		****	839,4
116		****	835,4
117		****	936,4
11		****	908,4
119		****	842,4

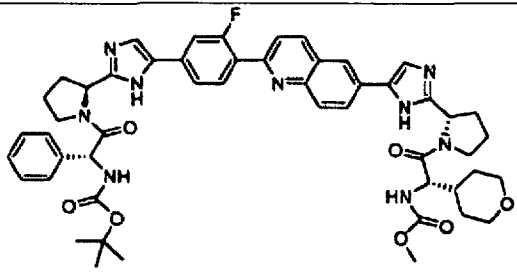
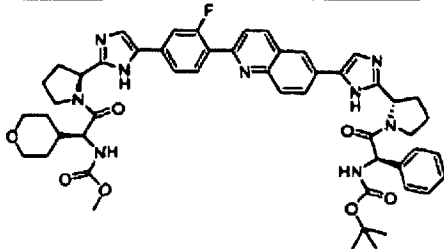
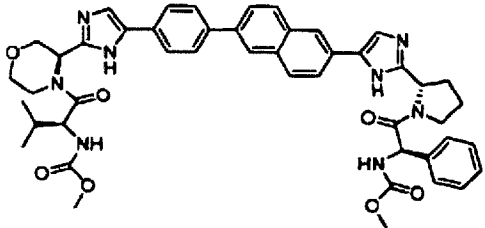
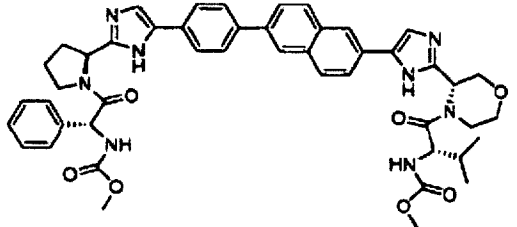
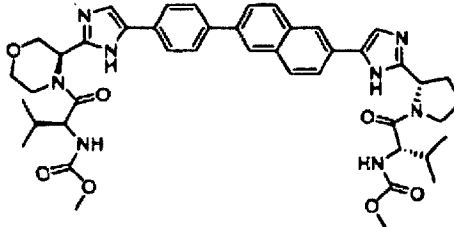
219

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
120		****	850,4
121		****	912,4
122		****	884,4
123		****	850,4
124		****	842,4

220

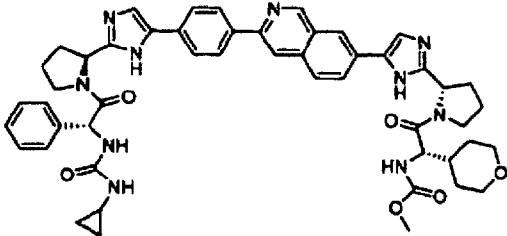
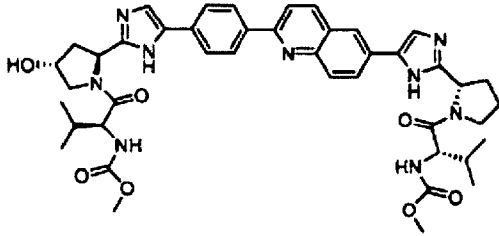
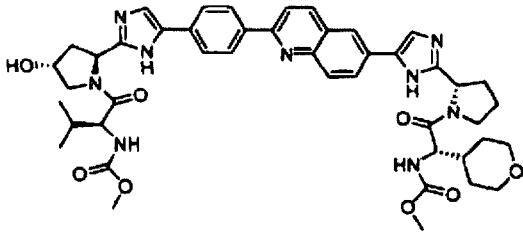
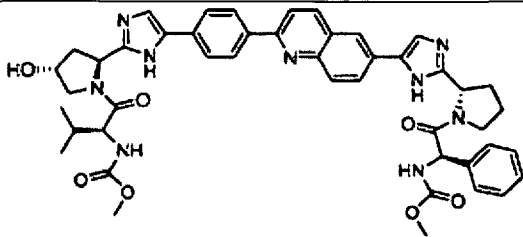
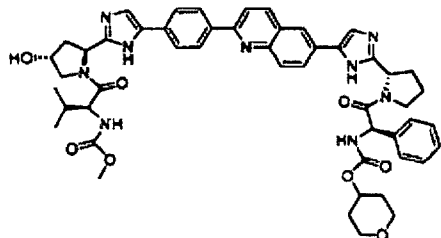
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
125		****	912,4
126		****	808,4
127		****	884,4
128		****	850,4
129		****	884,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
130		****	789,4
131		****	839,4
132		****	839,4
133		****	873,4
134		****	884,4

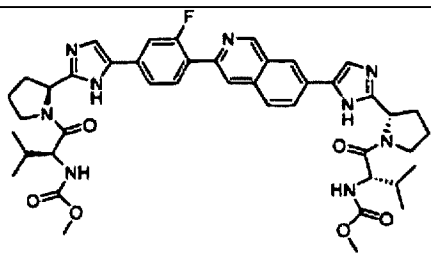
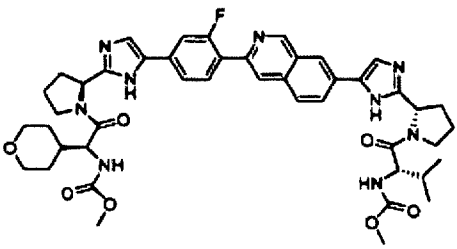
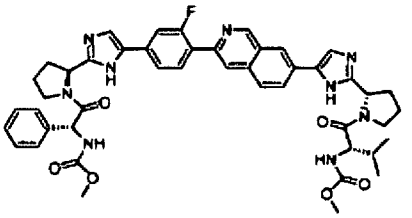
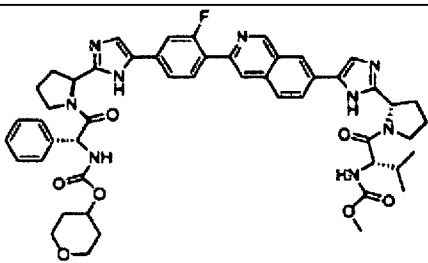
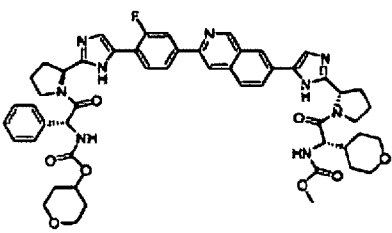
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
135		****	926,4
136		****	926,4
137		****	839,4
138		****	839,4
139		****	805,4

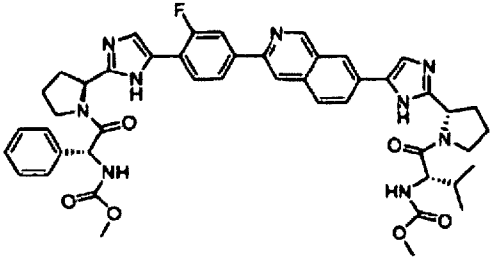
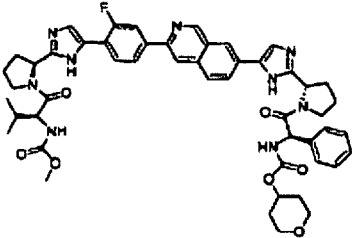
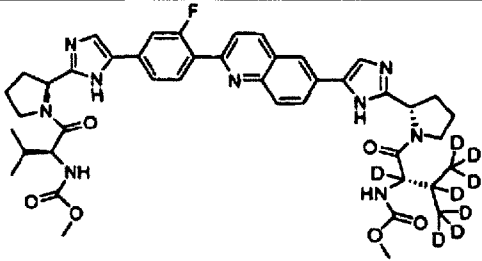
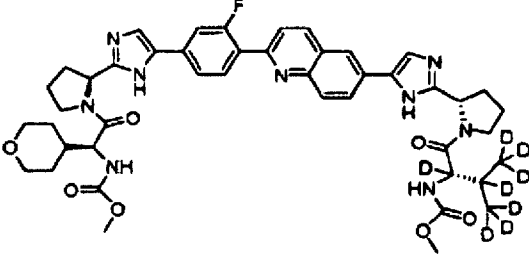
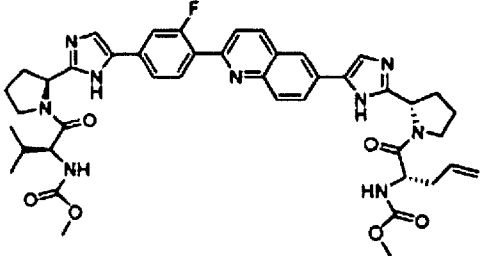
223

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
140		****	805,4
141		****	891,4
142		****	817,4
143		****	785,4
144		****	865,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
145		****	891,4
146		****	806,4
147		****	848,4
148		****	840,4
149		****	910,4

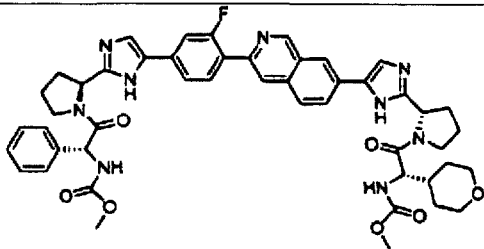
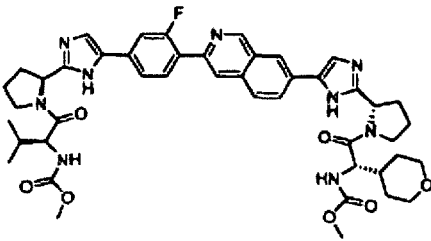
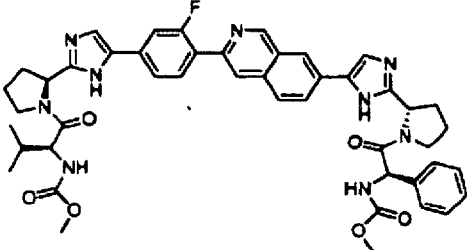
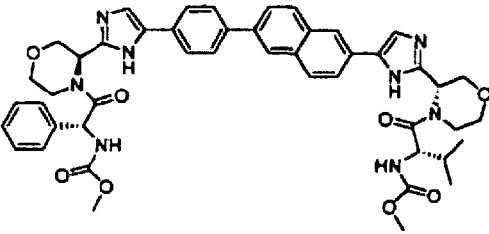
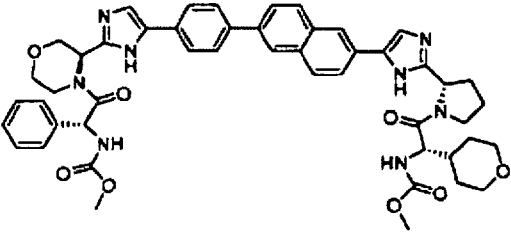
225

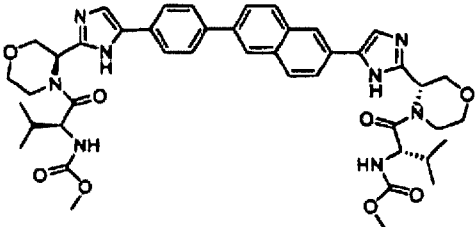
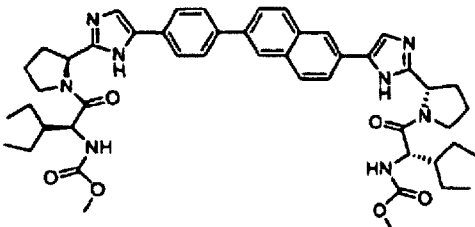
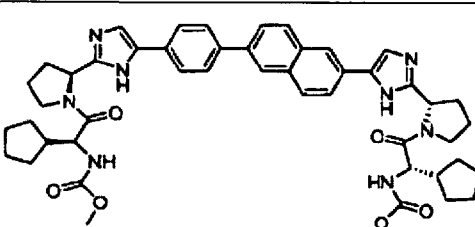
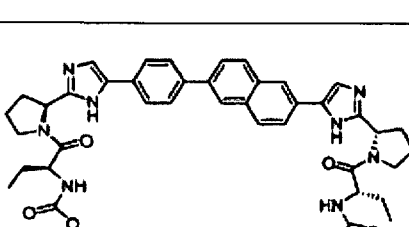
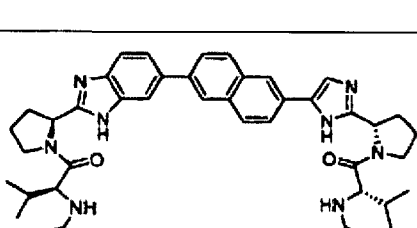
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
150		****	808,4
151		****	850,4
152		****	842,4
153		****	912,4
154		****	954,4

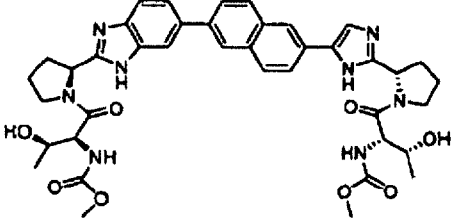
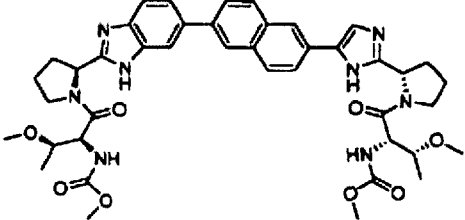
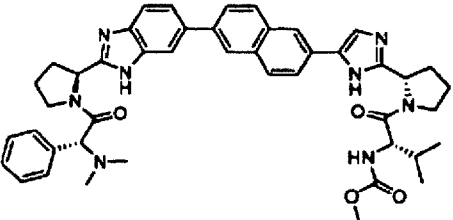
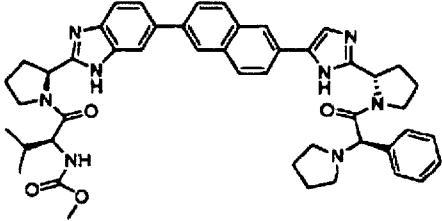
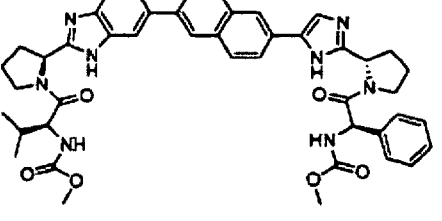
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
155		****	842,4
156		****	912,4
157			816,4
158			858,4
159			806,4

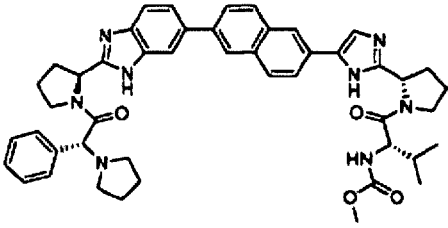
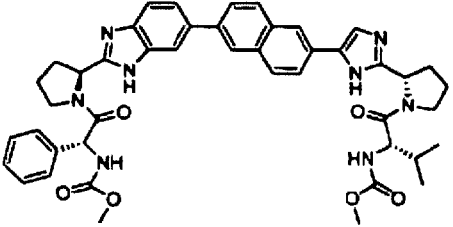
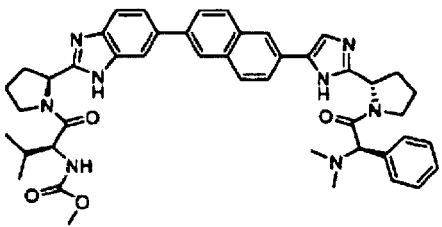
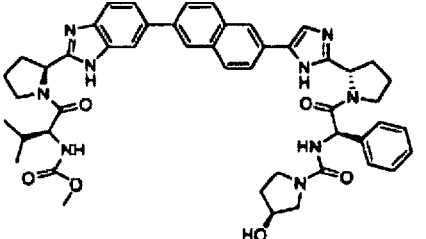
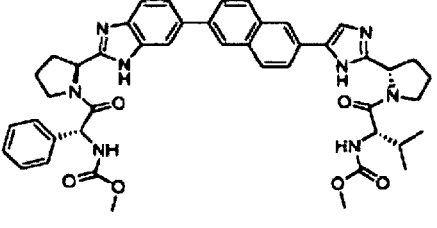
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
160			848,4
161			804,4
162			846,4
163			886,4
164			878,4

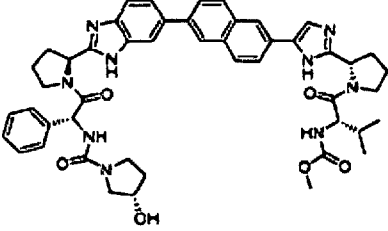
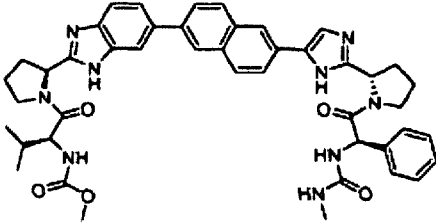
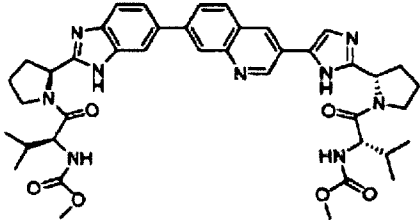
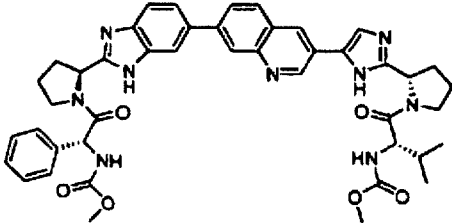
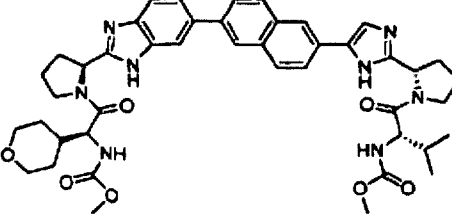
228

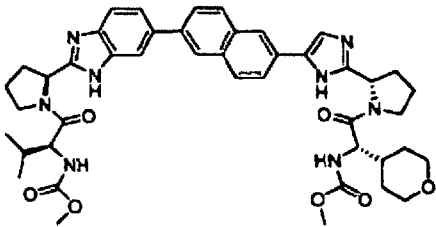
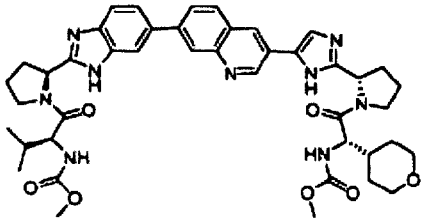
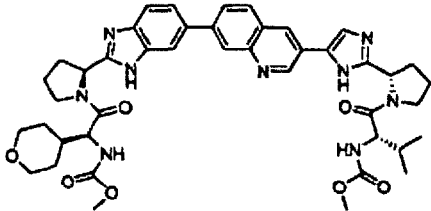
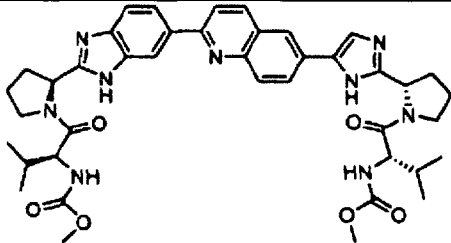
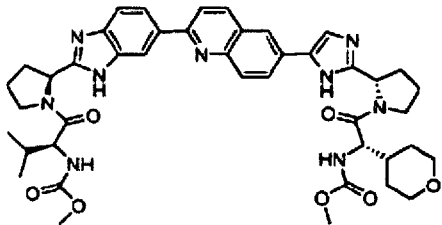
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
165			884,4
166			850,4
167			842,4
168			855,4
169			881,4

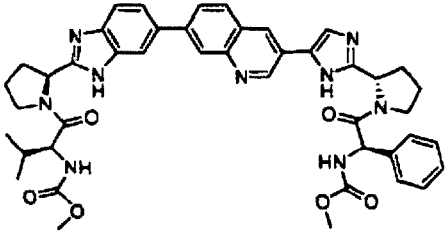
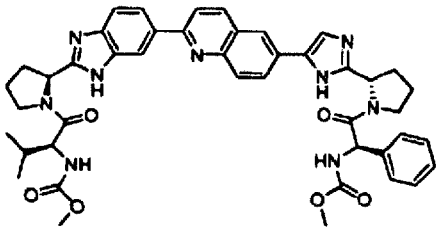
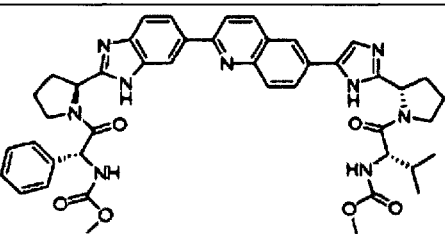
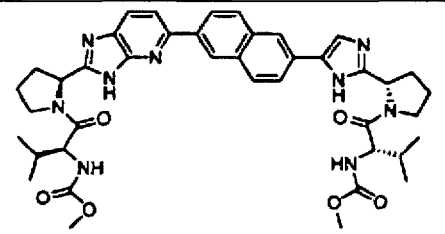
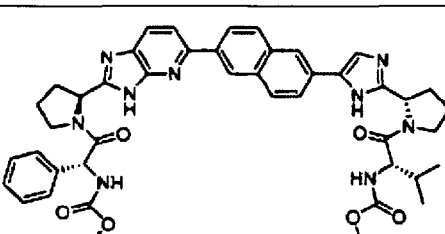
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
170			821,4
171			845,4
172			841,4
173			761,4
174		****	763,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
175		****	767,3
176		****	795,4
177		****	767,4
178		****	793,4
179		****	797,4

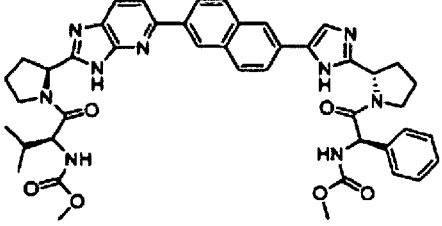
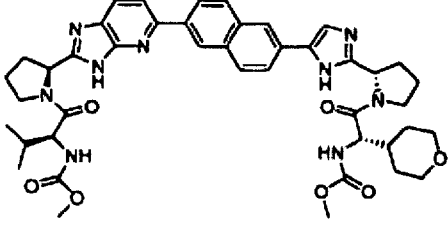
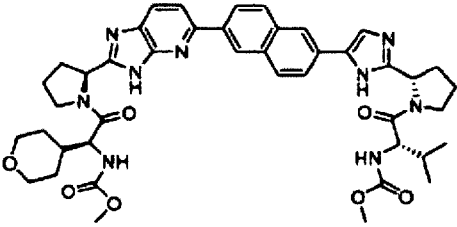
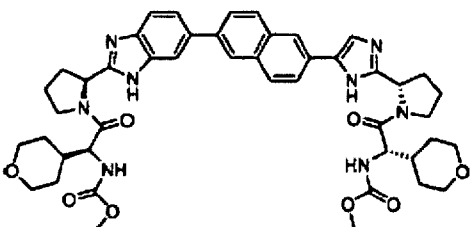
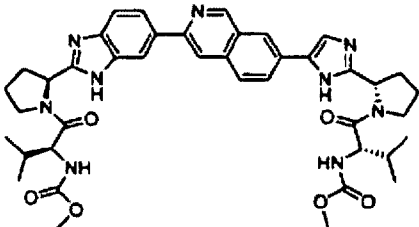
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
180		****	793,4
181		****	797,4
182		****	767,4
183		****	852,4
184		****	797,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
185		****	852,4
186		****	796,4
187		****	764,4
188		***	798,4
189		****	805,4

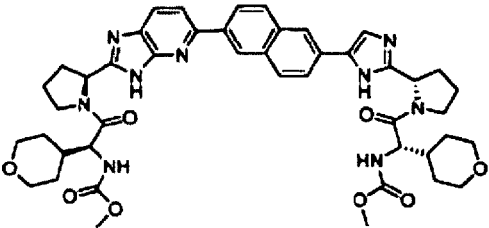
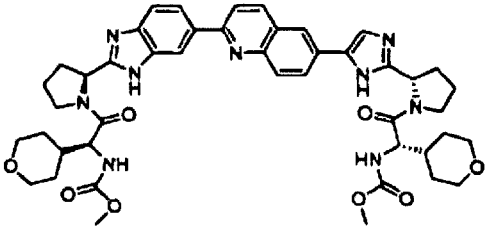
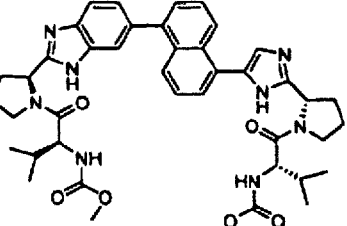
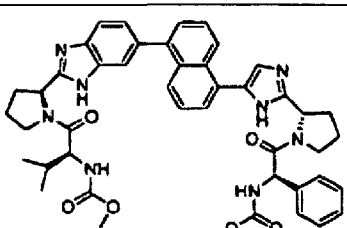
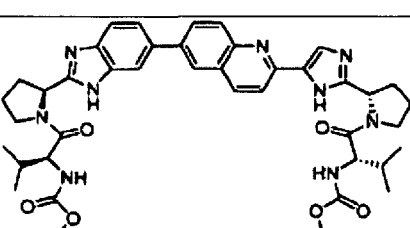
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
190		****	805,4
191		****	806,4
192		****	806,4
193		****	764,4
194		****	806,4

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
195		****	798,4
196		****	798,4
197		****	798,4
198		****	764,4
199		****	798,4

235

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
200		****	798,4
201		****	806,4
202		****	806,4
203		****	847,4
204		****	764.4

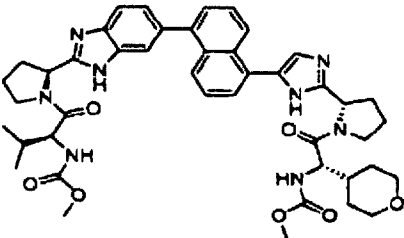
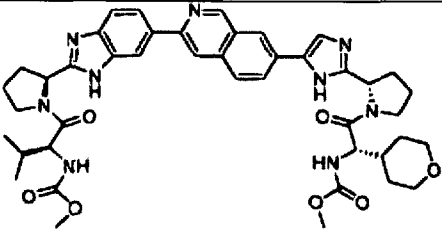
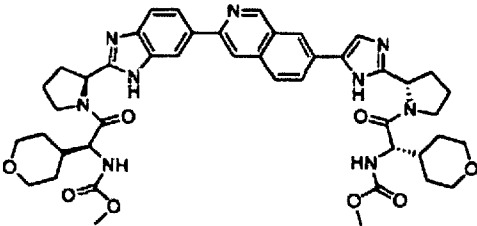
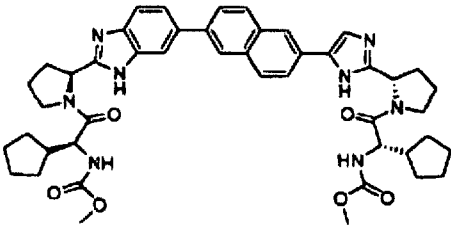
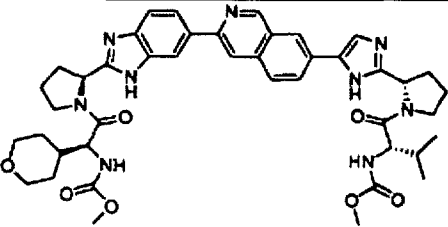
236

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
205		****	848,4
206		***	848,4
207		****	763,4
208		****	797,4
209		****	764,4

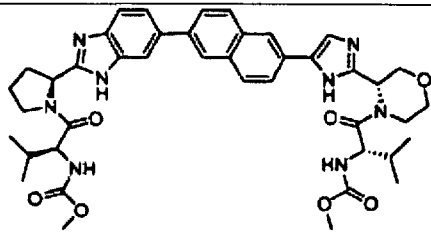
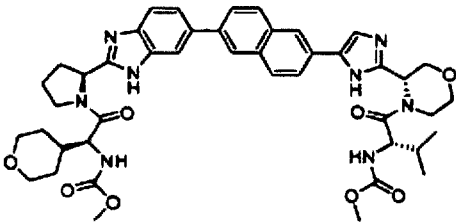
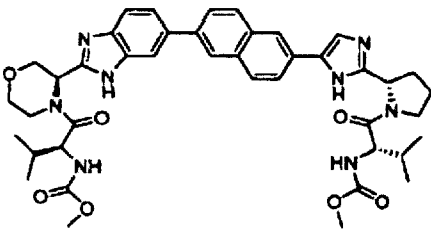
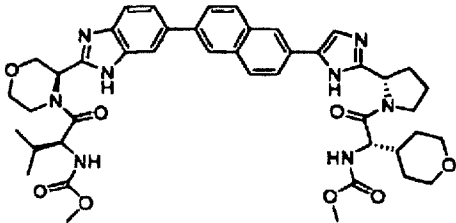
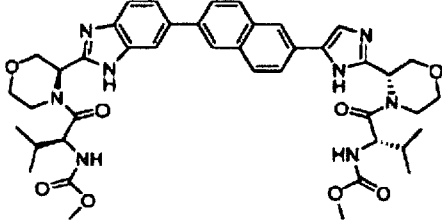
237

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
210		****	798,4
211		****	806,4
212		****	839,4
213		****	809,4
214		**	763,4

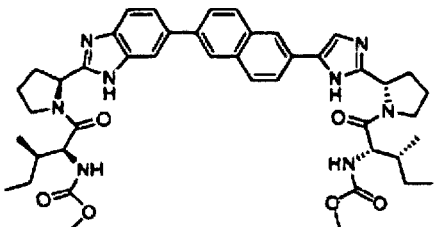
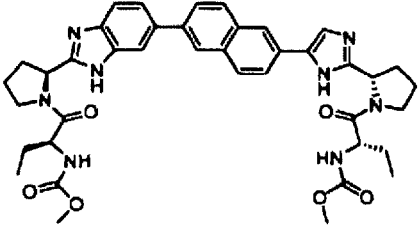
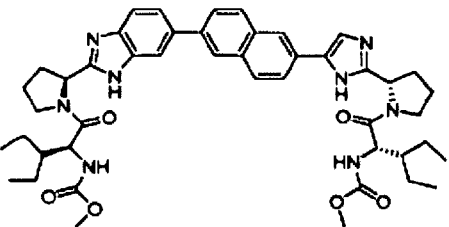
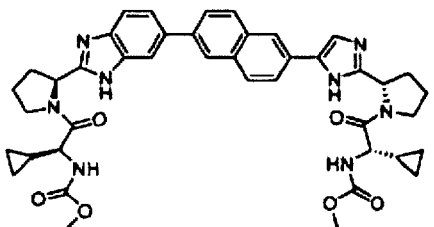
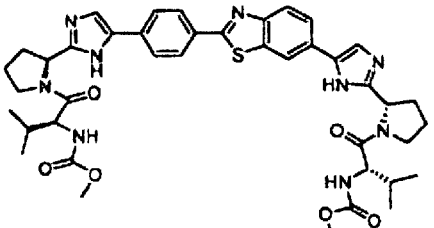
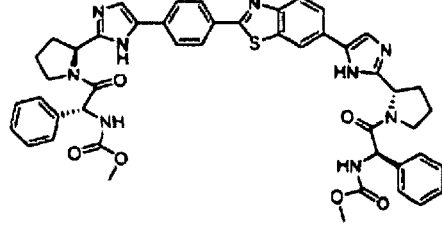
238

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
215		****	805,4
216		****	806,4
217		***	848,4
218		****	815,4
219			806,4

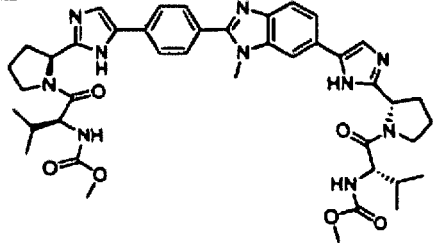
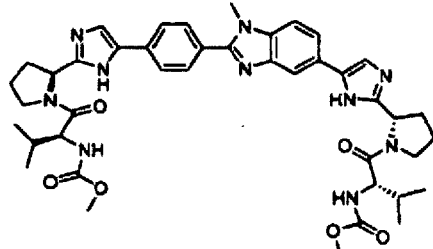
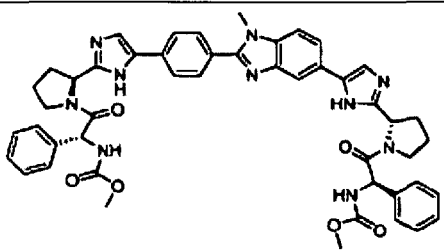
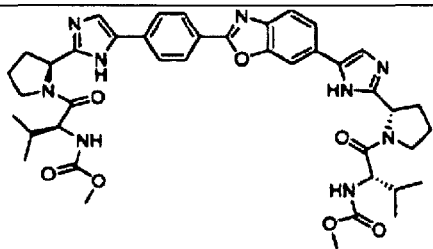
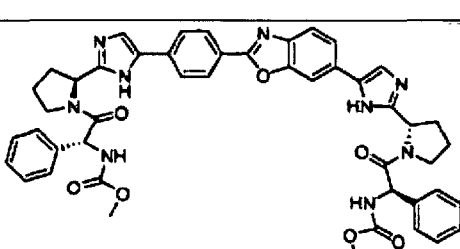
239

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
220			779,4
221			821,4
222			779,4
223			821,4
224			795,4

240

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
225			791,4
226			735,4
227			819,4
228			759,4
229		****	796,4
230		****	864,3

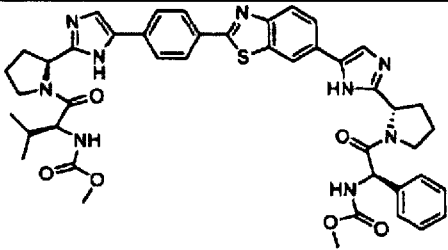
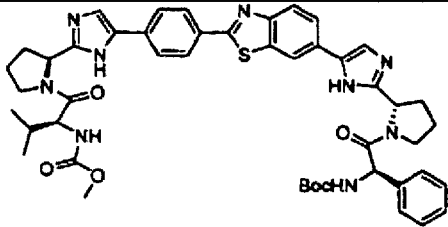
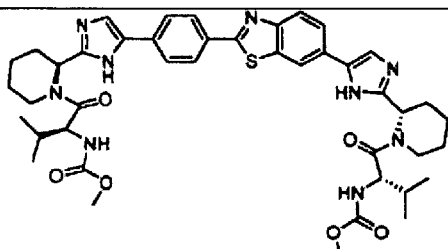
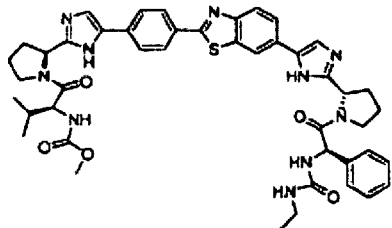
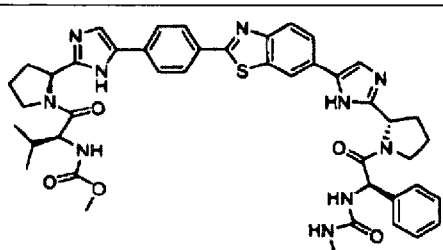
241

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
231		****	793,4
232		****	793,4
233		****	861,4
234		****	780,4
235		****	848,3

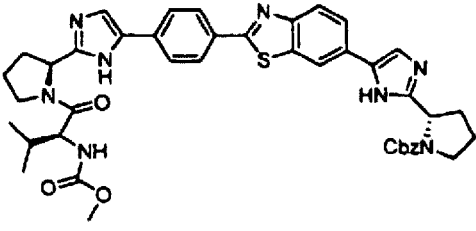
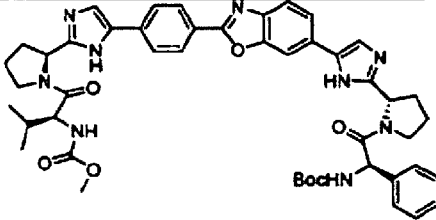
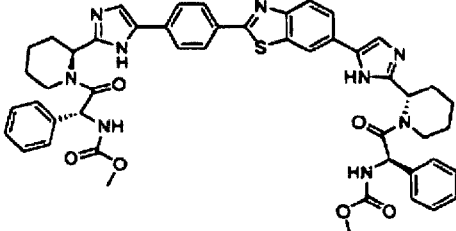
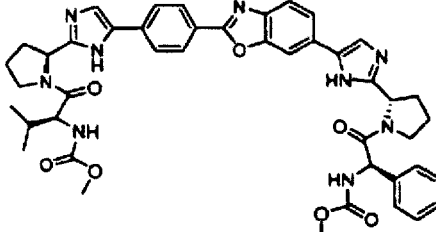
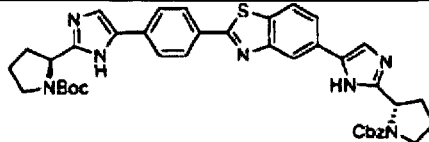
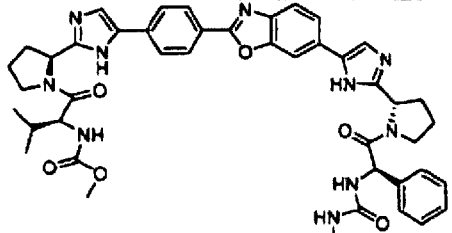
242

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
236		****	780,4
237		****	848,3
238		****	812,4
239		****	776,3
240		****	796,4

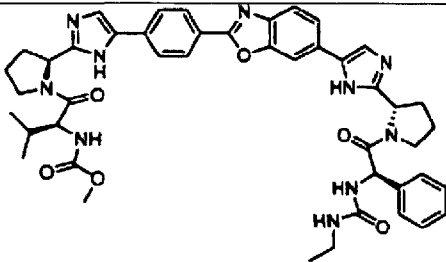
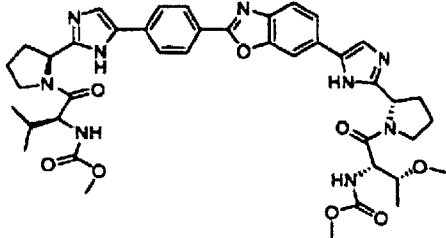
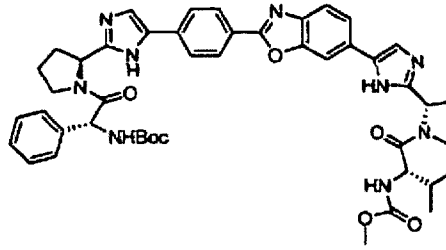
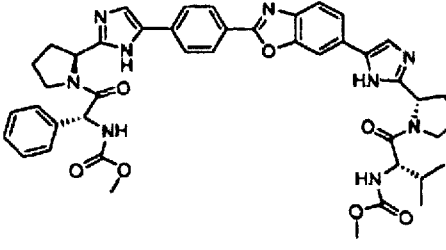
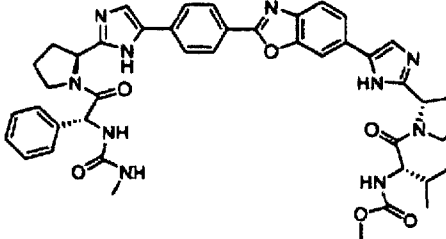
243

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
241		****	830,3
242		****	872,4
243		****	824,4
244		****	843,4
245		****	829,4

244

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
246		****	773,3
247		****	856,4
248		****	892,4
249		****	814,4
250		**	716,3
251		****	813,4

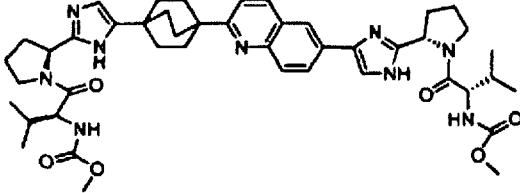
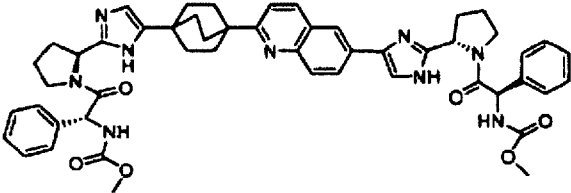
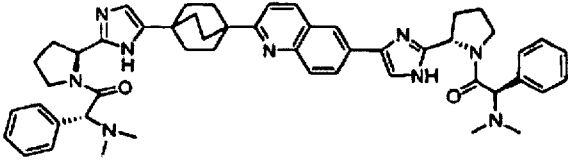
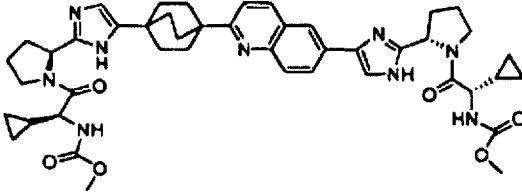
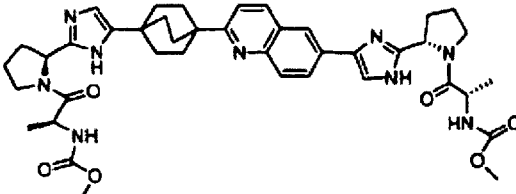
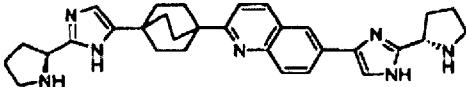
245

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
252		****	827,4
253		****	796,4
254		****	856,4
255		****	814,4
256		****	813,4

246

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
257		****	827,4
258		****	796,4
259		****	822,4
260		****	814,4
261		***	821,5

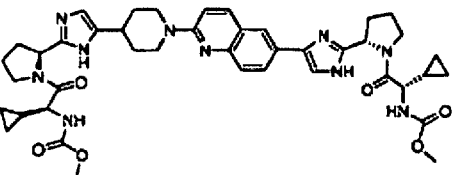
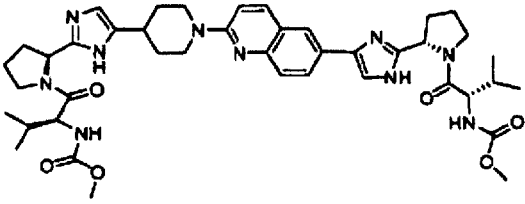
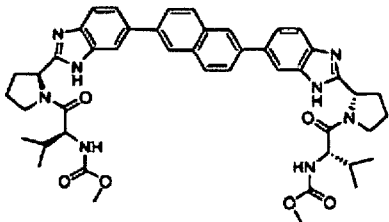
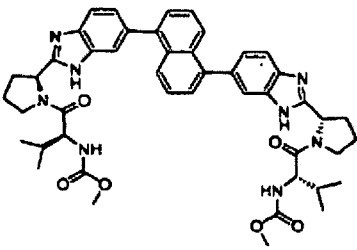
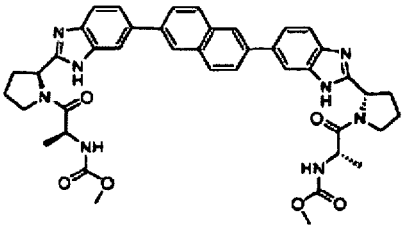
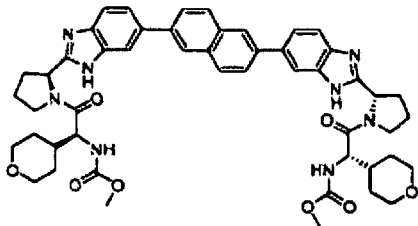
247

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
262		****	822,5
263		****	890,4
264		***	830,5
265		****	818,4
266		****	766,4
267		*	508,3

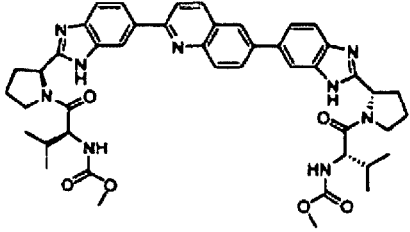
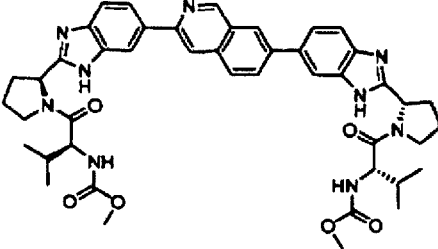
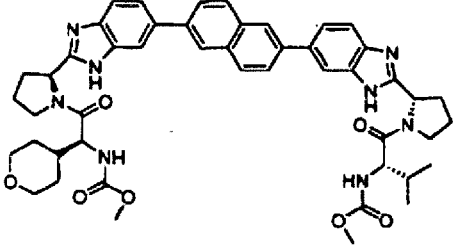
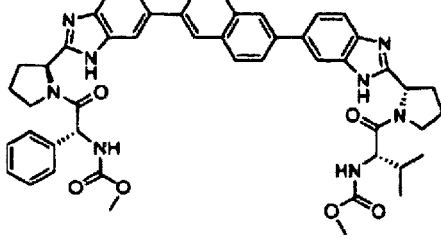
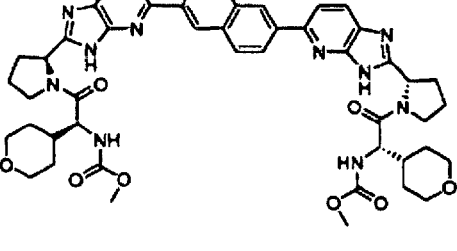
248

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
268		**	708,4
269		****	830,4
270		****	898,4
271		****	826,4
272		****	774 3
273		***	741,4

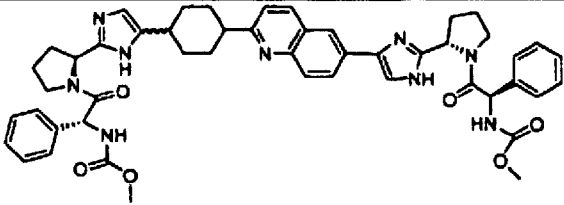
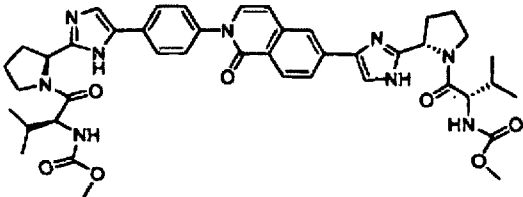
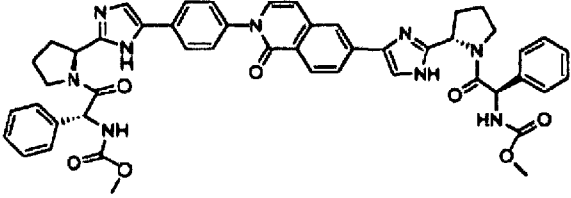
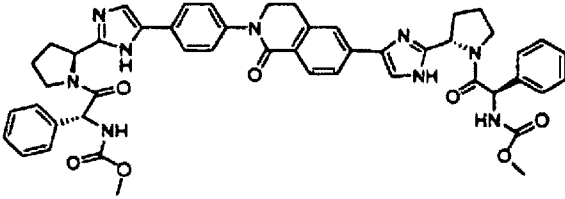
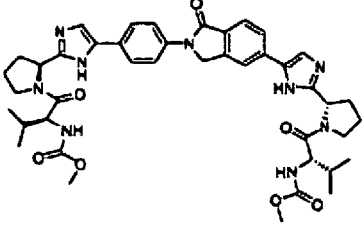
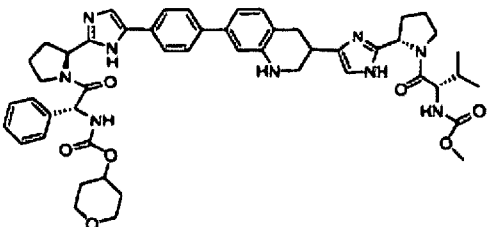
249

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
274		***	793,4
275		****	797,4
276		****	813,4
277		****	813,4
278		****	757,3
279		****	897,4

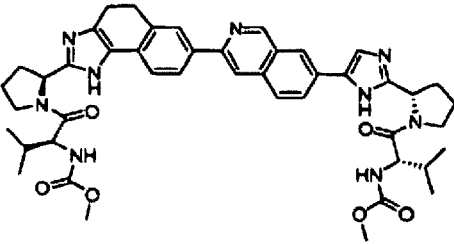
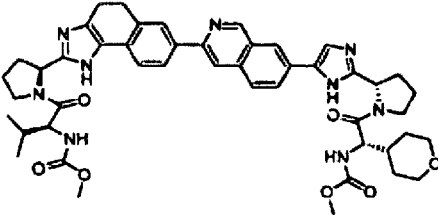
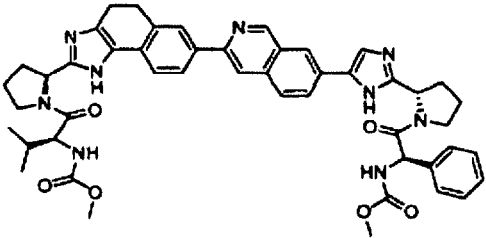
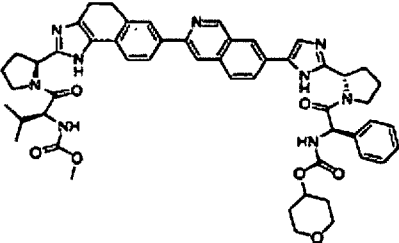
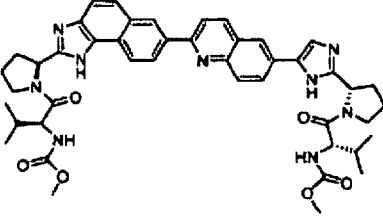
250

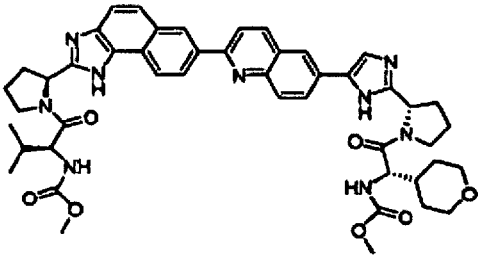
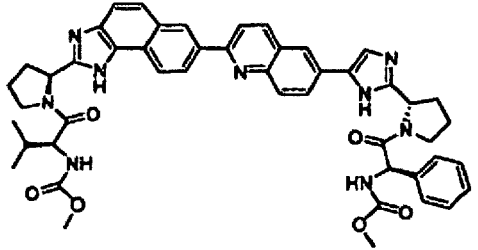
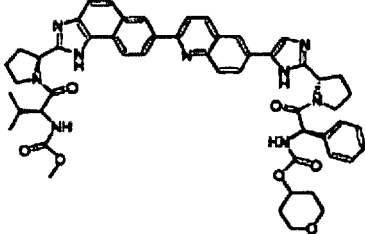
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
280		****	814,4
281		****	814,4
282		****	855,4
283		****	847,4
284			899,4

251

Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
286		****	864,4
287		****	806,4
288		****	874,4
289		****	876,4
290		****	794,4
291		****	898,5

252

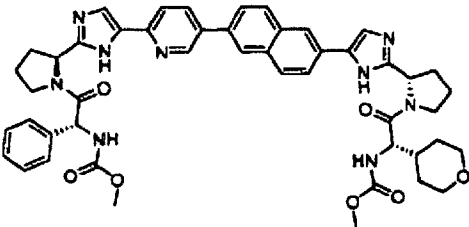
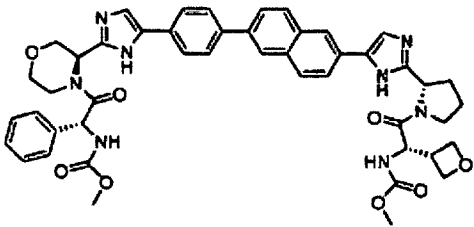
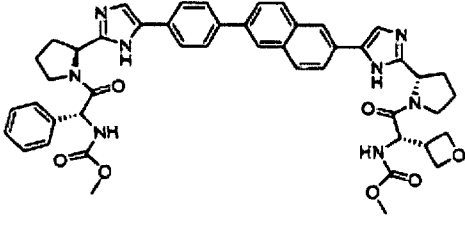
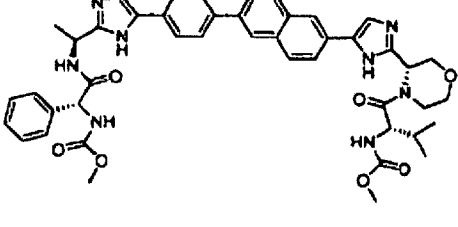
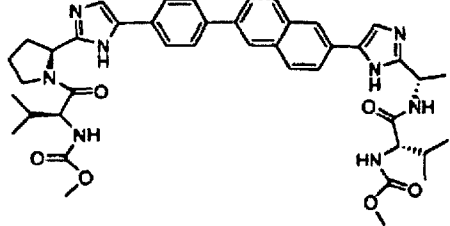
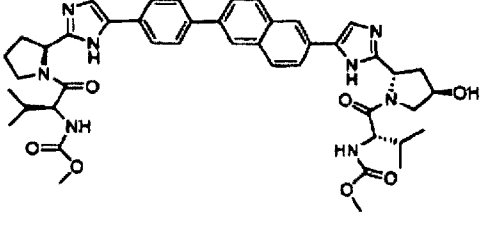
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
292		****	816,4
293		****	858,4
294		****	850,4
295		****	920,4
296		****	814,4

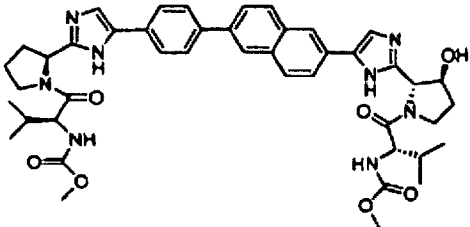
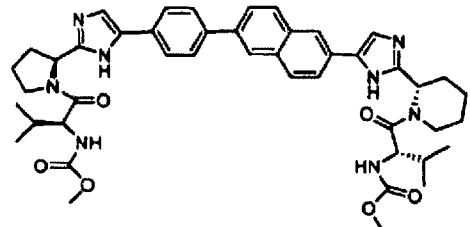
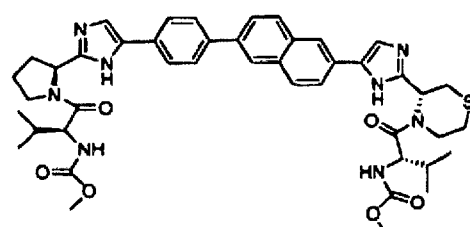
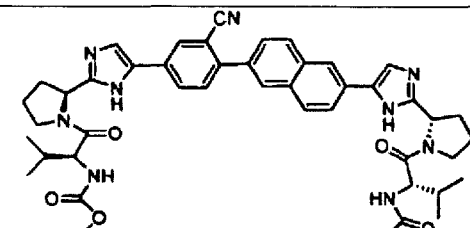
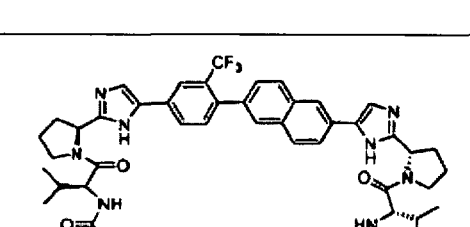
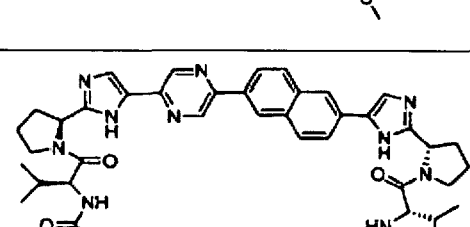
Stoff	Struktur	Hemming av HCV genotype 1b	MS(M +H)+
297		****	856,4
298		****	848,4
299		****	918,4

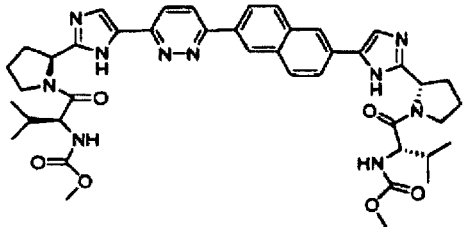
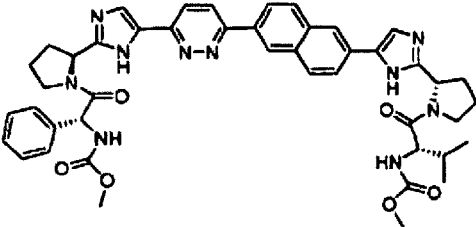
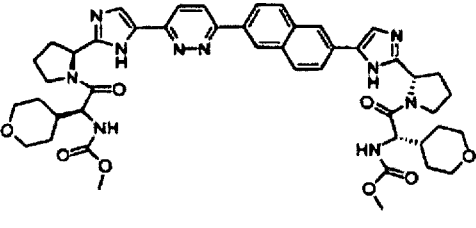
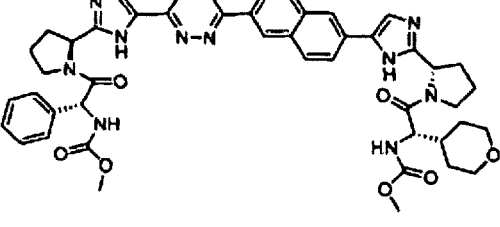
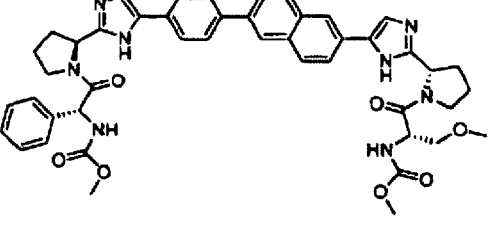
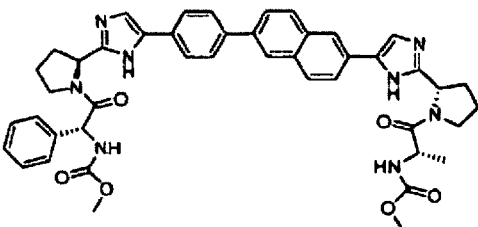
**TABELL 1: FORBINDELSER A-173 OG 229-299 ER
REFERANSEFORBINDELSER
FORBINDELSER 179-228 ER FORBINDELSER I HENHOLD TIL
5 OPPFINNELSEN.**

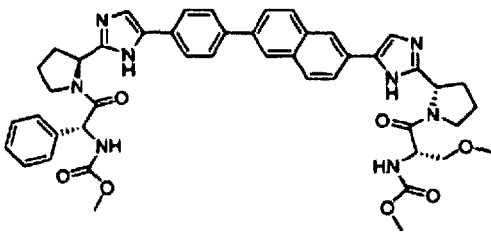
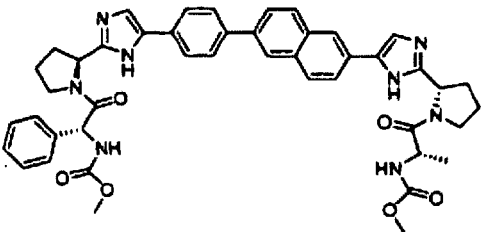
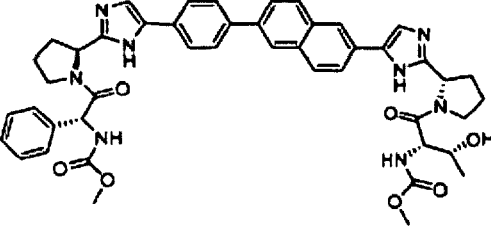
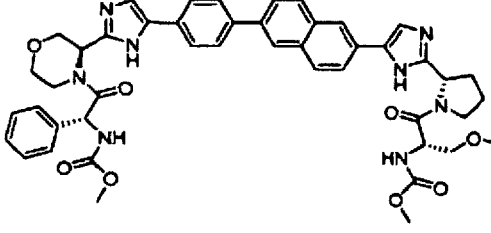
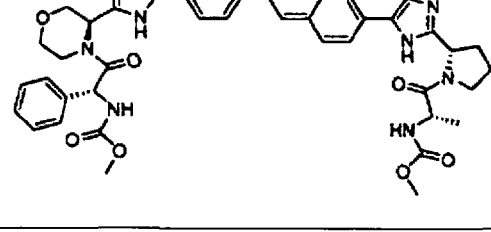
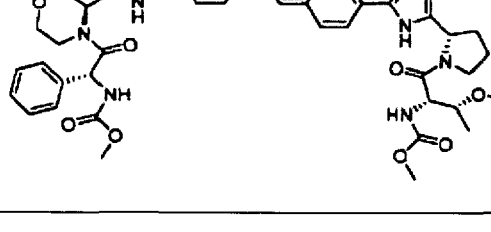
Tabell 2

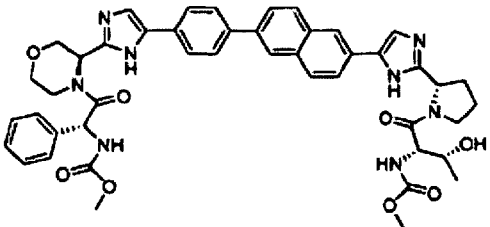
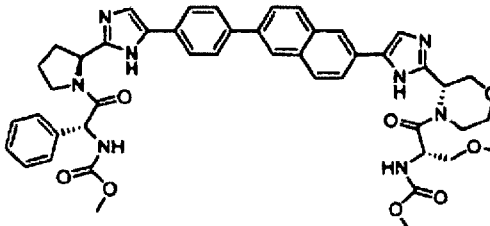
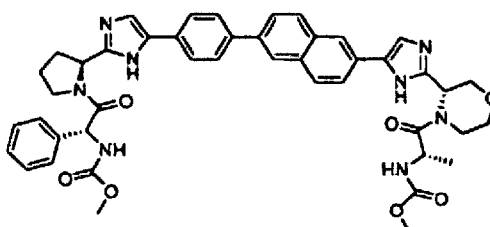
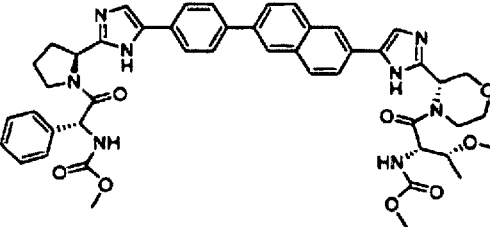
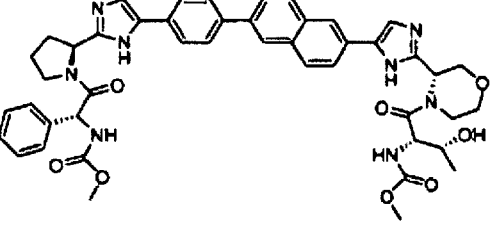
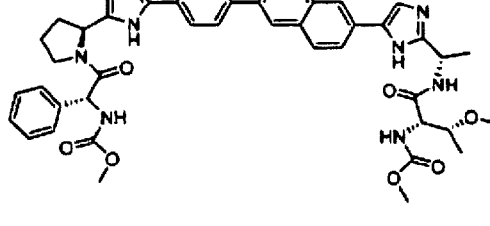
Stoff	Struktur
-------	----------

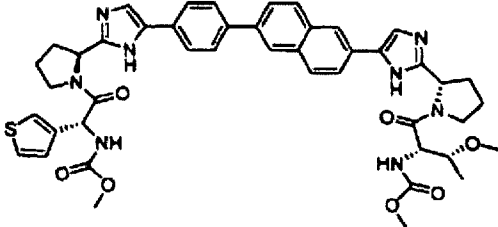
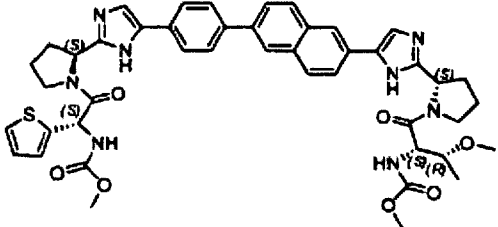
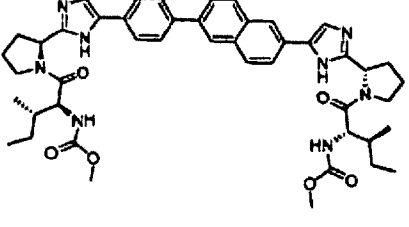
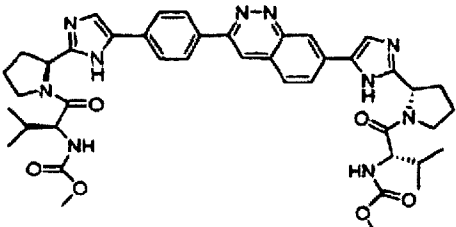
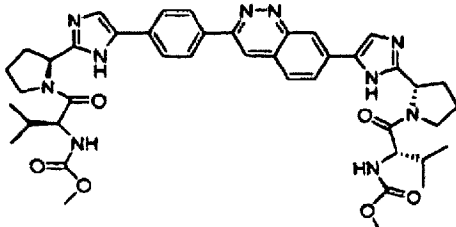
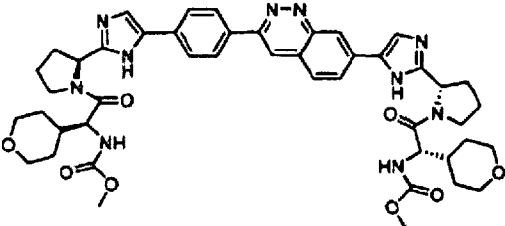
Stoff	Struktur
300	
301	
302	
303	
304	
305	

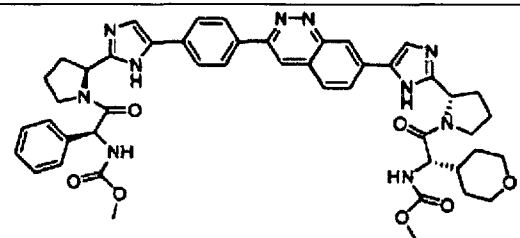
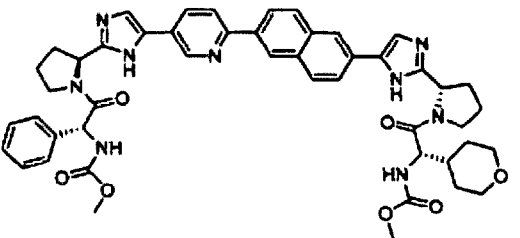
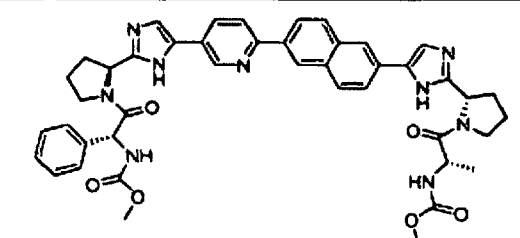
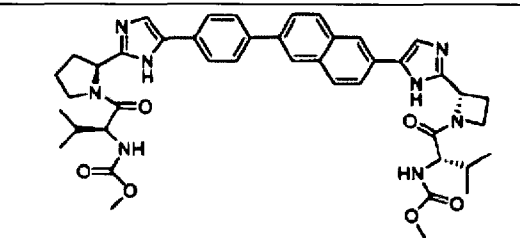
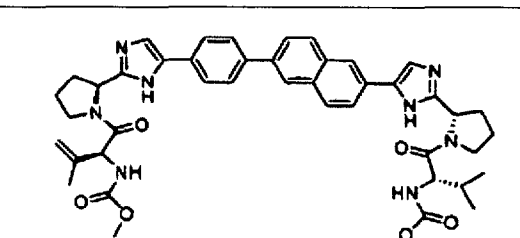
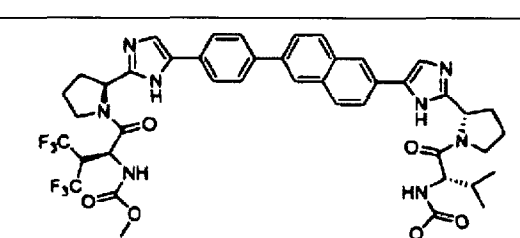
Stoff	Struktur
306	
307	
308	
309	
310	
311	

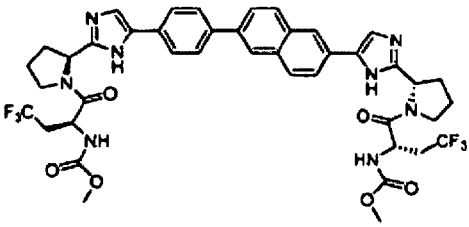
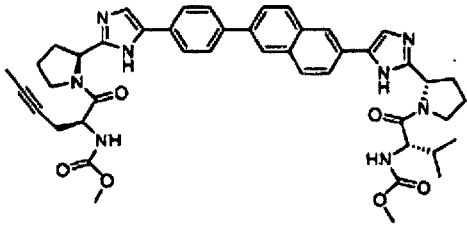
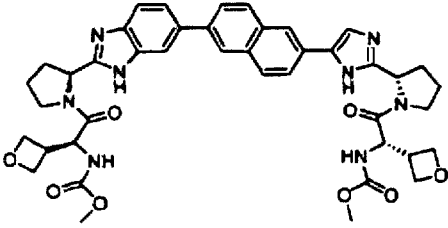
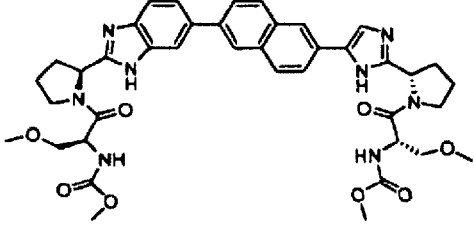
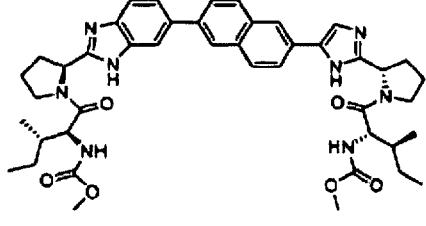
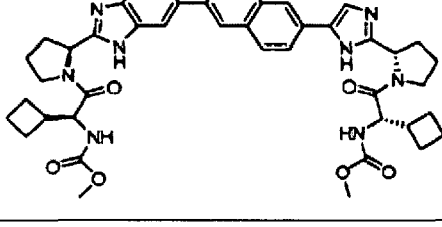
Stoff	Struktur
312	
313	
314	
315	
316	
317	

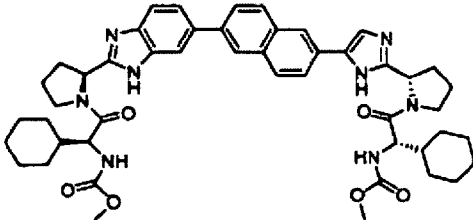
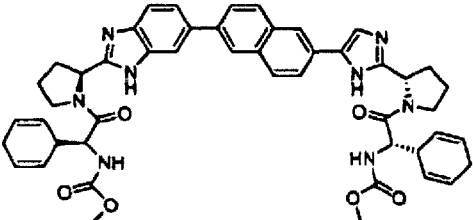
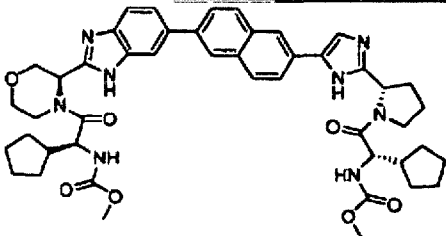
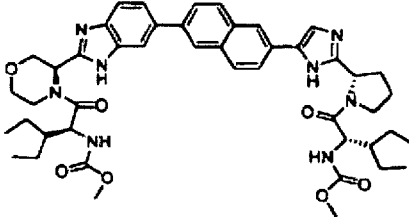
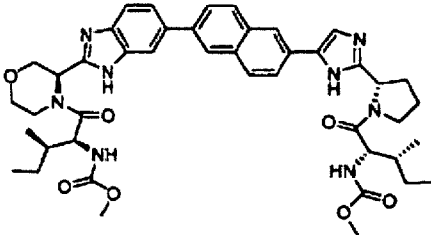
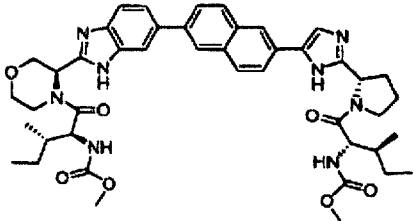
Stoff	Struktur
318	
319	
320	
321	
322	
323	

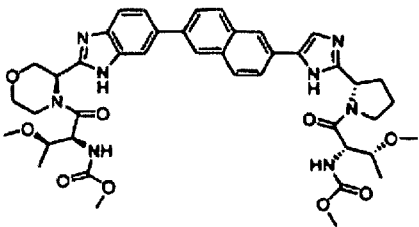
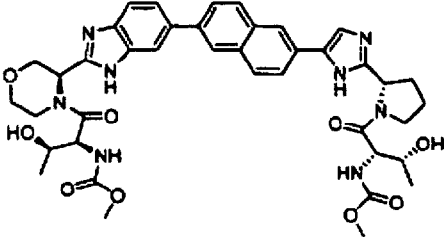
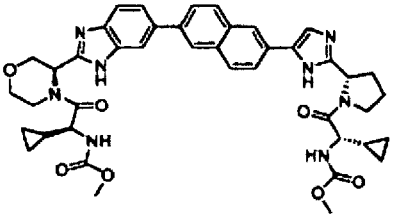
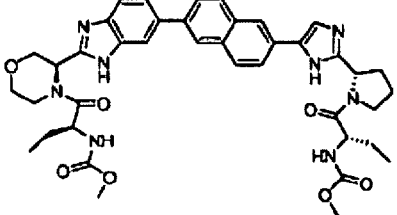
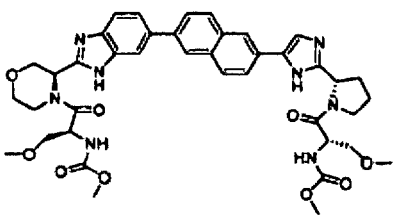
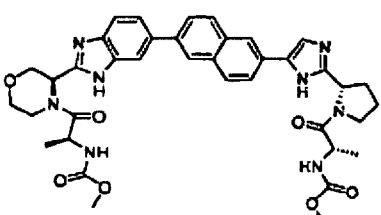
Stoff	Struktur
324	
325	
326	
327	
328	
329	

Stoff	Struktur
330	
331	
332	
333	
334	
335	

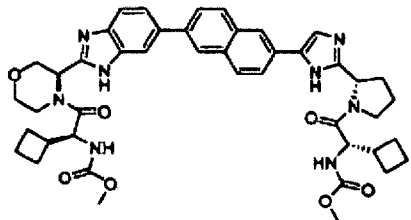
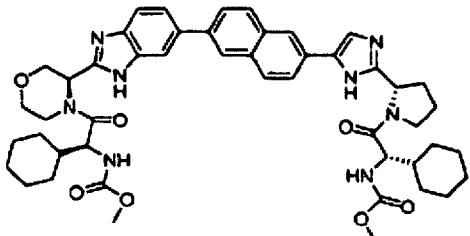
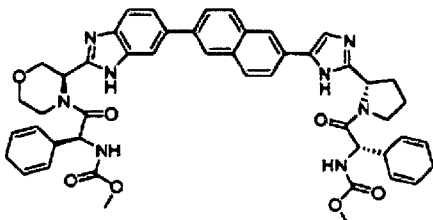
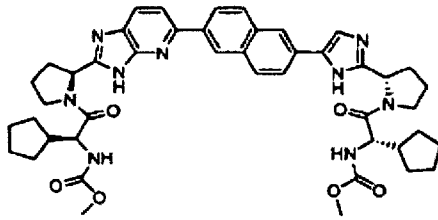
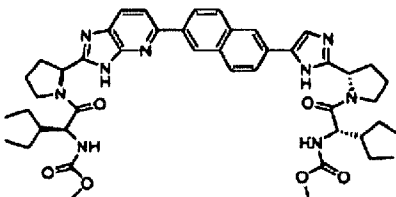
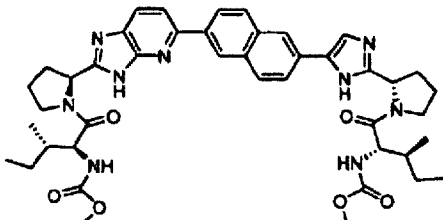
Stoff	Struktur
336	
337	
338	
339	
340	
341	

Stoff	Struktur
342	
343	
344	
345	
346	
347	

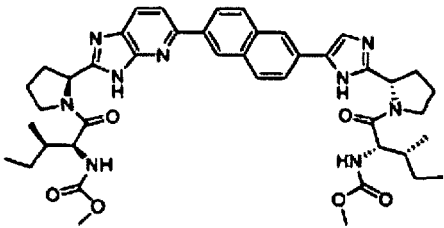
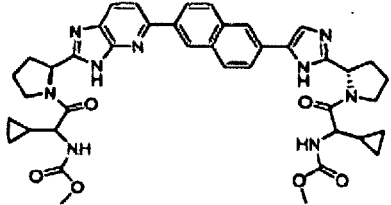
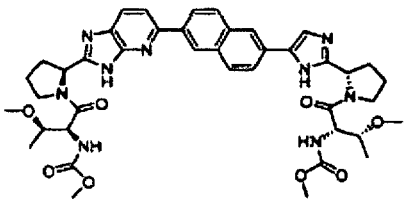
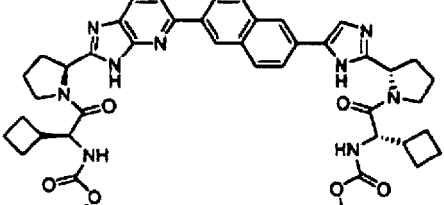
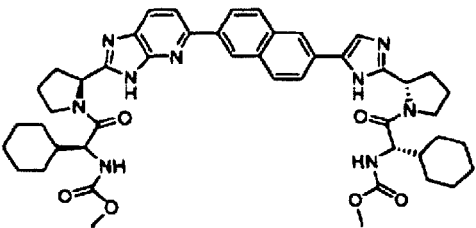
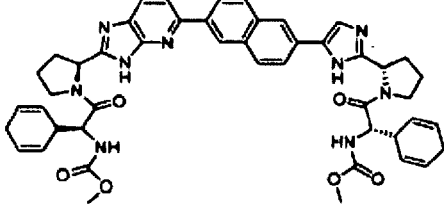
Stoff	Struktur
348	
349	
350	
351	
352	
353	

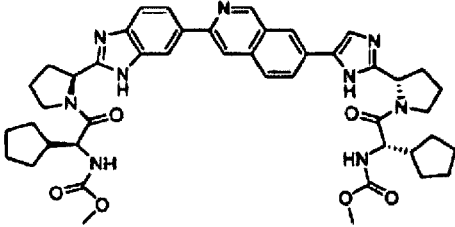
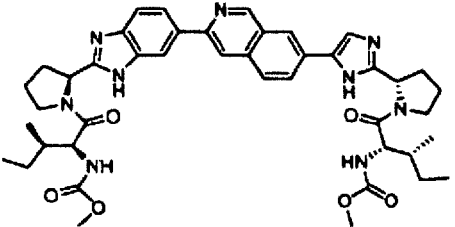
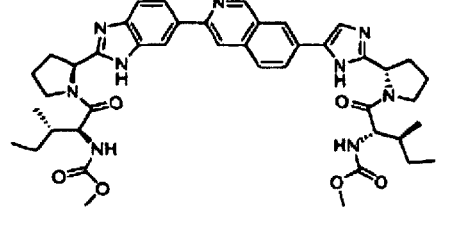
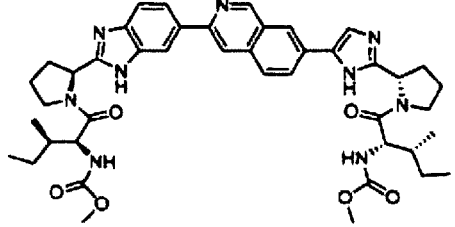
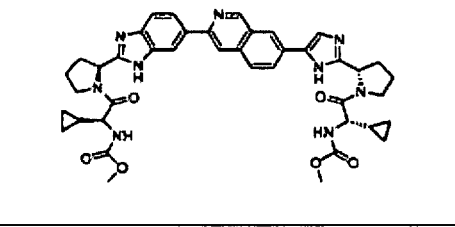
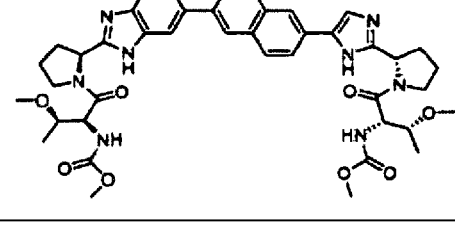
Stoff	Struktur
354	
355	
356	
357	
358	
359	

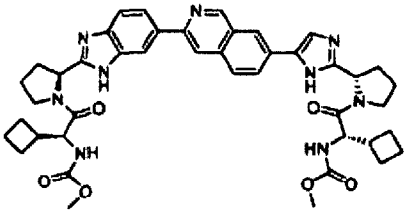
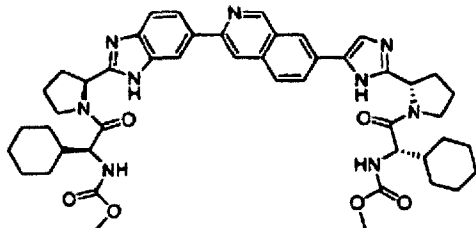
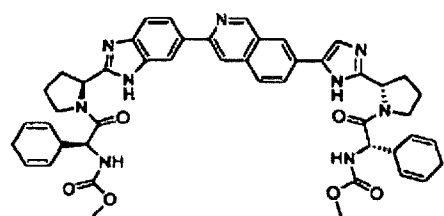
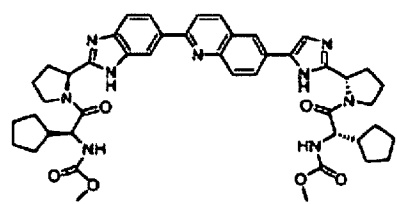
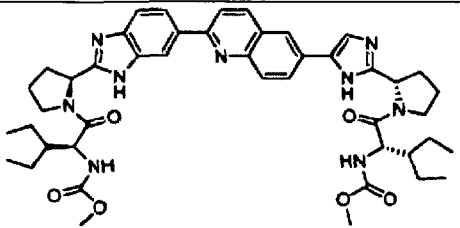
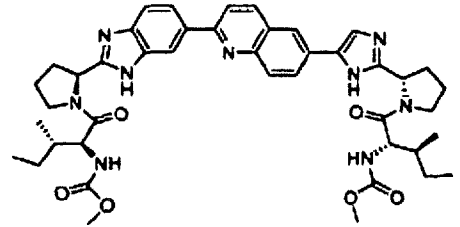
264

Stoff	Struktur
360	
361	
362	
363	
364	
365	

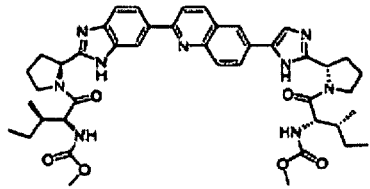
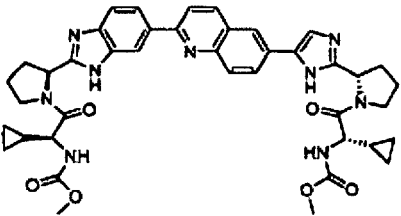
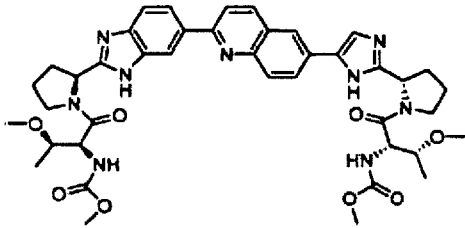
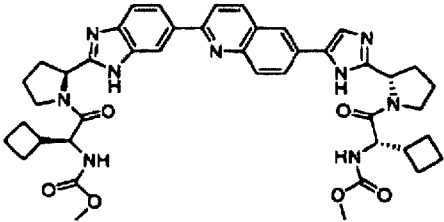
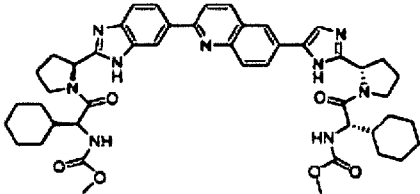
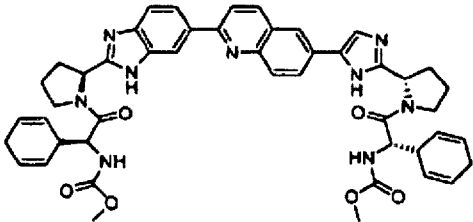
265

Stoff	Struktur
366	
367	
368	
369	
370	
371	

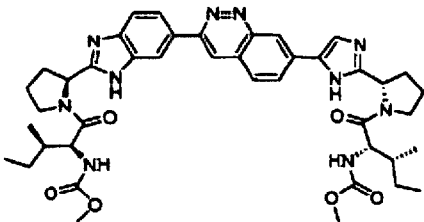
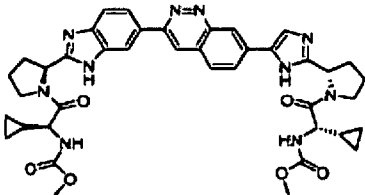
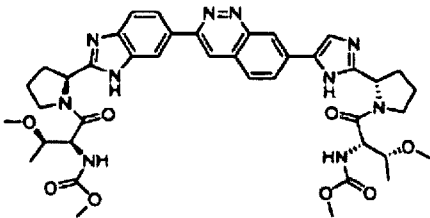
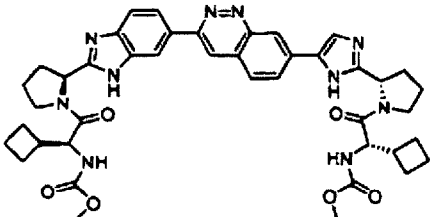
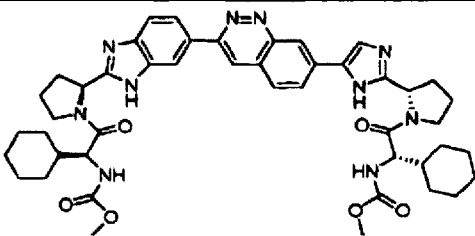
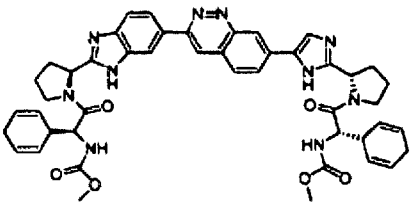
Stoff	Struktur
372	
373	
374	
375	
376	
377	

Stoff	Struktur
378	
379	
380	
381	
382	
383	

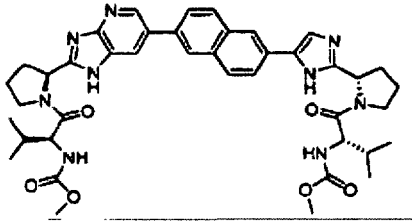
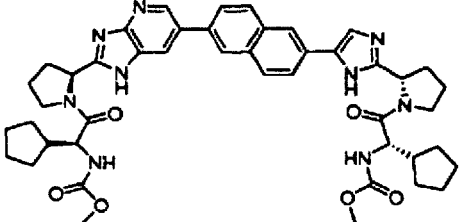
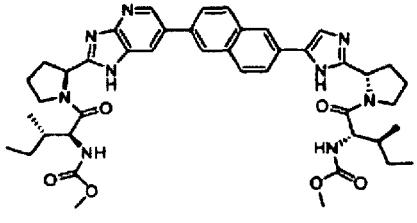
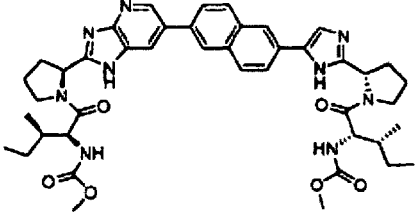
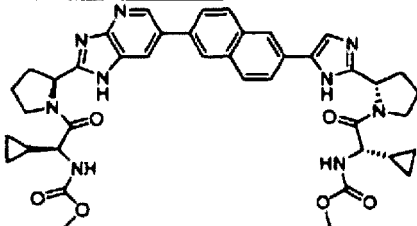
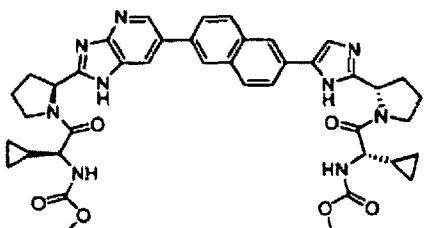
268

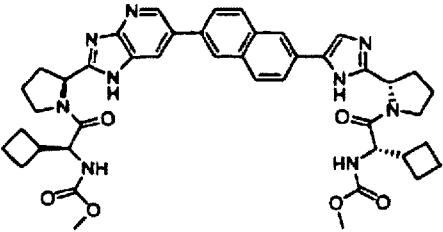
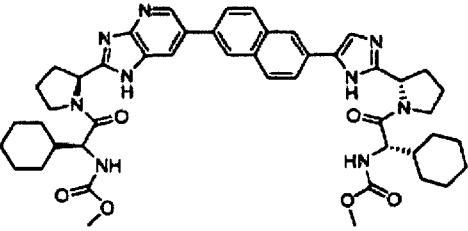
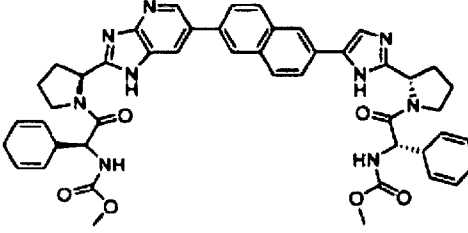
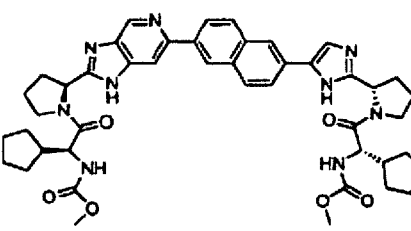
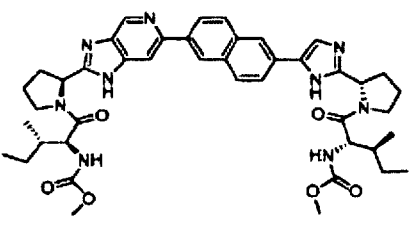
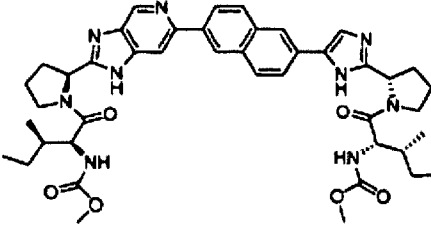
Stoff	Struktur
384	
385	
386	
387	
388	
389	

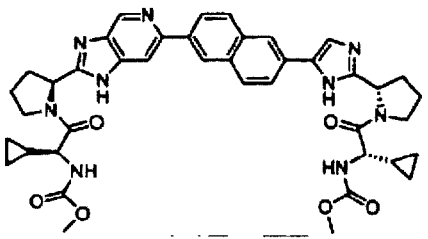
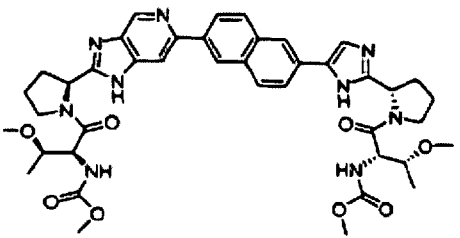
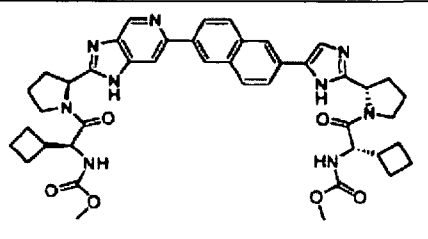
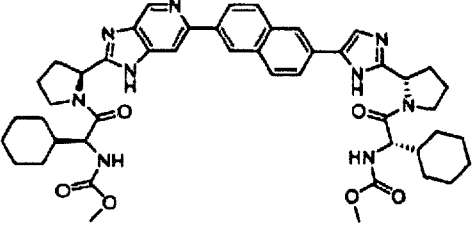
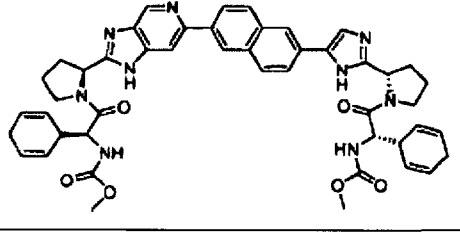
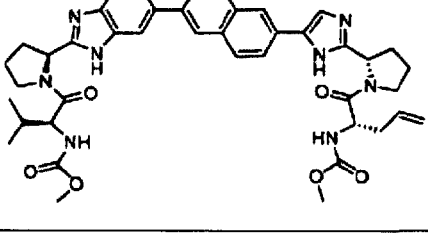
Stoff	Struktur
390	
391	
392	
393	
394	
395	

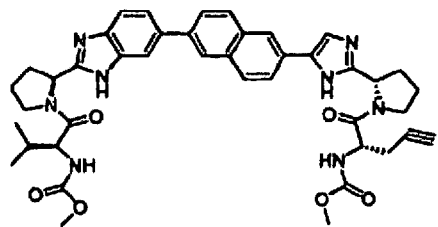
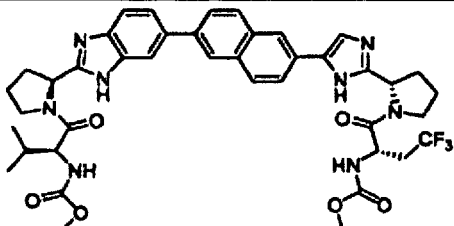
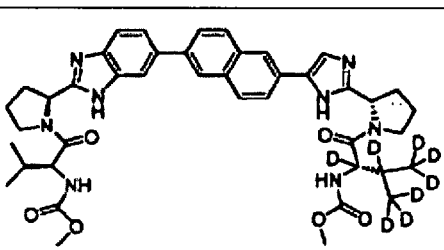
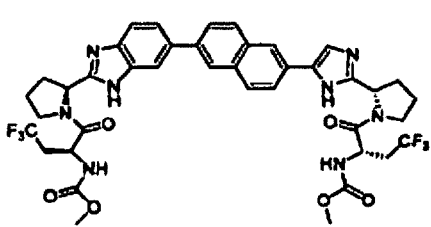
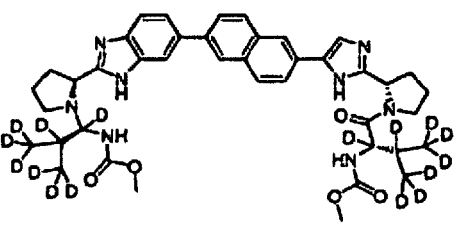
Stoff	Struktur
396	
397	
398	
399	
400	
401	

271

Stoff	Struktur
402	
403	
404	
405	
406	
407	

Stoff	Struktur
408	
409	
410	
411	
412	
413	

Stoff	Struktur
414	
415	
416	
417	
418	
419	

Stoff	Struktur
420	
421	
422	
423	
424	

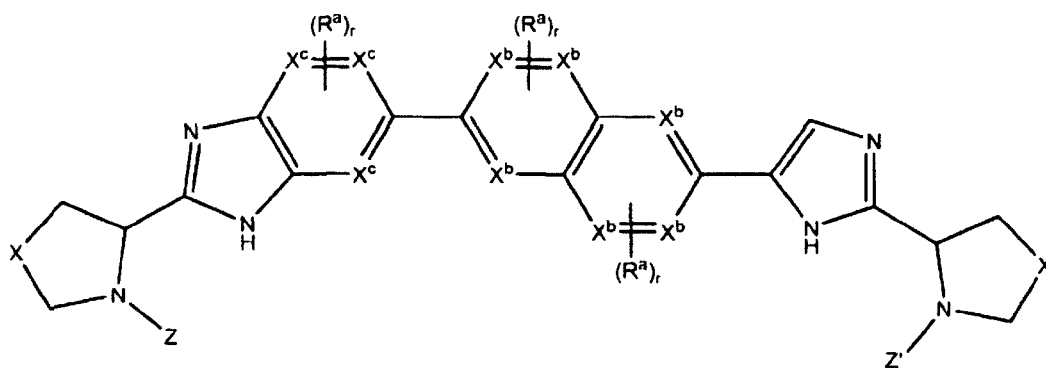
TABELL 2: FORBINDELSER 300-343 ER REFERANSEFORBINDELSER;

5 FORBINDELSER 344-424 ER FORBINDELSER I HENHOLD TIL
OPPFINNELSEN

275

Krav

1. En sammensetning av formel IIIe



5

hvor

- X og X' hver er uavhengig valgt fra gruppen som består av en binding, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -S(0)1.2-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂S(0)1.2- og -CH₂N(R')-, hvor R' er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkanoyl, alkoksykarbonyl, karbamoyl og substituert sulfonyl;

X_b er uavhengig C eller N; X_c er uavhengig C eller N;

15

hver R_a er valgt uavhengig fra gruppen bestående av -OH, -CN, -NO₂, halogen, C1 til C12 alkyl, C1 til C12 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat, sulfonamid og amino;

20

hver r er uavhengig 0, 1, 2 eller 3;

- Z og Z' er uavhengig valgt fra gruppen bestående av C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, 1-3 aminosyrer, 4U-(CR₄₂), -NR₅(CR₄₂)t, -U-(CR₄₂), -NR₅-(CR₄₂), -R₈, -U-(CR₄₂), -R₈, and -[U-(CR₄₂), -NR₅(CR₄₂)t].-U-(CR₄₂), t-O-(CR₄₂), -R₈,

25

hvor,

U er valgt fra gruppen bestående av -C(0)-, -C(S)- og -S(0)2-,

5

hver R4, R5 og R7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

R8 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8

10 heteroalkyl; sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, -C(0)- R81, -C(S)- R81, -C(0)-O- R81, -C(0)-N-R812, -S(0)2-R81 og -S(0)2-N-R812, hvor hver R81 er valgt uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, C1 til C8 alkyl, C1 til C8 heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl og aralkyl

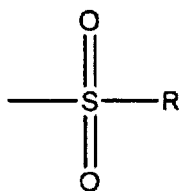
15 eventuelt danner R7 og R8 sammen en 4-7 leddet ring,

hver t er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4, og

u er 0, 1 eller 2 og

20

hvor "substituert sulfonyl" ved hver forekomst er en gruppe som har strukturen



hvor R er uavhengig valgt fra hydrogen, -OH, -CN, -NO2, halogen, C1 til C12 alkyl,

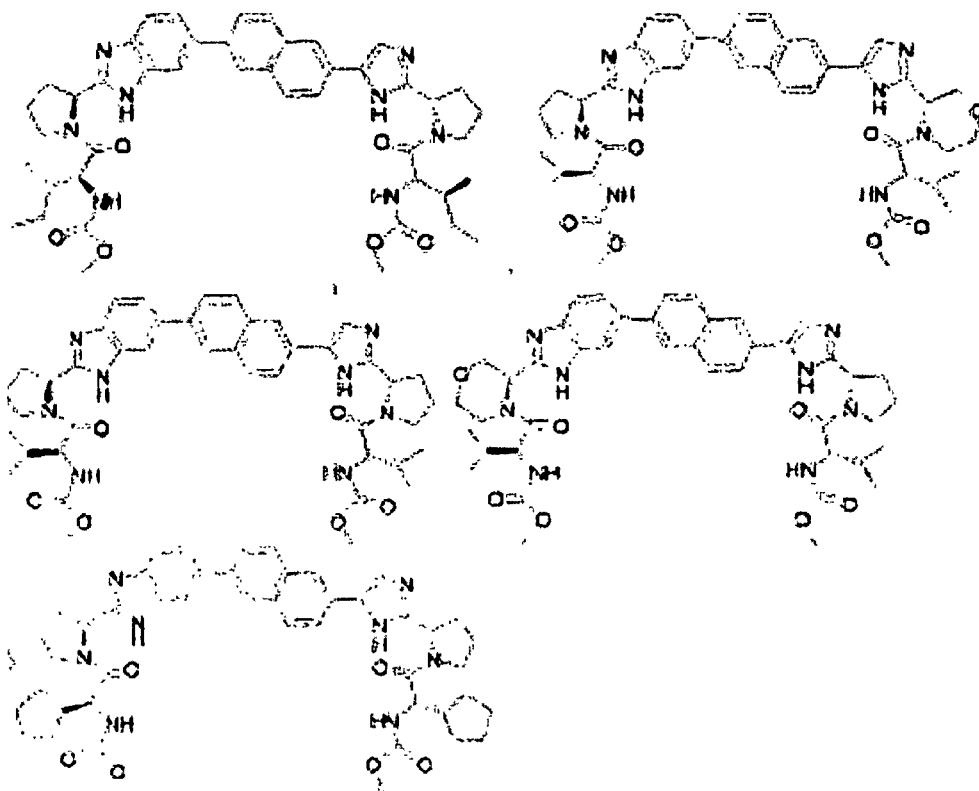
25 C1 til C12 heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykel, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkanoyl, karbamoyl, substituert sulfonyl, sulfonat som definert her, sulfonamid, amino og okso.

2. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1, hvor Z og Z' hver er 1-3 aminosyrer.

30

3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvor aminosyrene er i D-konfigurasjon.
4. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-3 hvor Z og Z' hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av
 - 5
-[U-(CR42)t -NR5-(CR42)t]-U-(CR42), -NR7-(CR42)t -R8, -U-(CR42)t -R8 and -
[U-(CR42)t - NR5-(CR42)du-U-(CR42)t -O-(CR42)t -R8.
- 10 5. Forbindelsen ifølge krav 4 hvor en eller begge av Z og Z' er -[U-(CR42), -
NR5-(CR42)du-U-(CR42)t-NR7-(CR42)t - R8.
6. Forbindelsen ifølge krav 5 hvor en eller begge av Z og Z' er -U-(CR42)t -
NR5-(CR42)t -U-(CR42)t -NR'-(CR42)t- R8.
- 15 7. Forbindelsen ifølge krav 5 hvor en eller begge av Z og Z' er -U-(CR42)t -
NR7-(CR42)t-R8.
8. Forbindelsen ifølge krav 5 hvor enten en eller begge av Z og Z' er [C(0)-(
20 CR42)t - NR5-(CR42)t]u-U-(CR42)t -NR7-(CR42), -R8.
9. Forbindelsen ifølge krav 8 hvor en eller begge av Z og Z' er -C(0)- (CR42), -
NR5-(CR42)t -U-(CR42)t -NR7-(CR42)t -R8.
- 25 10. Forbindelsen ifølge krav 8 hvor en eller begge av Z og Z' er -[C(0)- (CR42)t -
NR5-(CR42)du-C(0)- (CR42)t -N R7-(CR42)t – R8.
11. Forbindelsen ifølge krav 10 hvor en eller begge av Z og Z' er -C(0)-(CR42)t-
NR5-(CR42)t -C(0)- (CR42)t –NR7-(CR42)t - R8*
- 30 12. Forbindelsen ifølge krav 8 hvor en eller begge av Z og Z' er -C(0)- (CR42)t -
NR7-(CR42)t - Rs.
13. Forbindelsen ifølge krav 4 hvor en eller begge av Z og Z' er -U-(CR42)t - R8.

14. Forbindelsen ifølge krav 13 hvor en eller begge av Z og Z ' er -C(0)-(CR42)t - R8.
- 5 15. Forbindelsen ifølge krav 4 hvor en eller begge av Z og Z ' er -[U-(CR42)t - NR5- (CR42)du-U-(CR42)t CR42)t - R8.
16. Forbindelsen ifølge krav 15 hvor en eller begge av Z og Z ' er -U-(CR42)t - NR5-(CR42)t -U-(CR42)t -O-(CR42)t- R8.
- 10 17. Forbindelsen ifølge krav 16 hvor en eller begge av Z og Z ' er -C(0)-(CR42)t - NR5-(CR42)t -C(0)-(CR42)t-O-(CR42)t - R8.
18. Forbindelsen ifølge krav 16 hvor en eller begge av Z og Z ' er -U-(CR42)t -O-(
15 CR42)t -R8.
19. En forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av



20. Et farmasøytisk preparat som omfatter ett av forbindelsene ifølge krav 1-19.

21. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-19, for bruk som et medikament.

5

22. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-20 for anvendelse ved behandling av hepatitt C.
