



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2455376 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.26
(86)	Europeisk søknadsnr	12155991.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.06.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.23
(30)	Prioritet	2009.06.11, US, 186291 P 2009.09.16, US, 242836 P 2009.09.18, US, 243596 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidnede stater	RS
(73)	Innehaver	AbbVie Bahamas Ltd., Sassoon House Shirley Street & Victoria Avenue, New Providence, Nassau, BS-Bahamas
(72)	Oppfinner	Randolph, John T., 304 Broadway Avenue, Libertyville, IL 60048, US-USA Matulenko, Mark A., 1875 Countryside Lane, Libertyville, IL 60048, US-USA Keddy, Ryan G., 10046 West Hendee Road, Beach Park, IL 60087, US-USA Jinkerson, Tammie K., 11129 10th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158, US-USA Hutchinson, Douglas K., 160 E. Depot Street, Antioch, IL 60002, US-USA Flentge, Charles A., 8628 225th Avenue, Salem, WI 53168, US-USA Wagner, Rolf, 42530 Sheridan Oaks Drive, Antioch, IL 60002, US-USA Maring, Clarence J., 1228 W. Borders Drive, Palatine, IL 60067, US-USA Tufano, Michael D., 6539 N. Washtensaw, Chicago, IL 60645, US-USA Betebenner, David A., 32329 N. Forest Drive, Grayslake, IL 60030, US-USA Rockway, Todd W., 34136 N. Lavender Circle, Grayslake, IL 60030, US-USA Degoe, David A., 8649 226th avenue, Salem, WI 53168, US-USA Liu, Dachun, 1276 Georgetown Way, Vernon Hills, IL 60061, US-USA Pratt, John K., 8210 61st Avenue Wisconsin, Kenosha, WI 53142, US-USA Sarris, Kathy, 1309 Andover Drive, Mundelein, IL 60060, US-USA Woller, Kevin R., 1072 Joy Court, Antioch, IL 60002, US-USA Wagaw, Seble H., 2311 Ridgeway, Evanston, IL 60201, US-USA Califano, Jean C., 6167 N. Bay Ridge, Whitefish Bay, WI 53217, US-USA Li, Wenke, 7203 Buchanan Drive, Gurnee, IL 60031, US-USA Caspi, Daniel D., 807 Davis Unit 912, Evanston, IL 60201, US-USA Bellizzi, Mary, E., 771 N. McKinley Road, Lake Forest, IL 60045, US-USA Gao, Yi, 210 E. Baltusrol Drive, Vernon Hills, IL 60061, US-USA Kati, Warren M., 152 Knobb Hill Lane, Gurnee, IL 60031, US-USA

Hutchins, Charles W., 31005 Prairie Ridge Road, Green Oaks, IL 60048, US-USA
Donner, Pamela L., 1901 Mcrae Lane, Mundelein, IL 60060, US-USA
Krueger, Allan C., 7260 Presidential Drive, Gurnee, IL 60031, US-USA
Motter, Christopher E, 10135 South Warwick, Oak Creek, WI 53154, US-USA
Nelson, Lissa T., 640 Broadview, Highland Park, IL 60035, US-USA
Patel, Sachin V., 1259 S. Wild Meadow Road, Round Lake, IL 60073, US-USA

(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Heterocykliske forbindelser som hemmere av hepatitt C-virus (HCV)**

(56) Anførte
publikasjoner WO-A1-2010/017401
WO-A2-2008/021936

OMRÅDE

[0001] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som er virksomme for hemming av replikasjon av hepatitt C-virus ("HCV"). Foreliggende oppfinnelse vedrører også sammensetninger omfattende disse forbindelser som er nyttige ved behandling av HCV-infeksjon.

BAKGRUNN

[0002] HCV er et RNA-virus som tilhører Hepacivirus-genus i Flaviviridae-familien. Det innhyllede HCV-virion inneholder et positivt kjedet RNA-genom som koder for alle kjente virus-spesifikke proteiner i én enkelt, uavbrutt, åpen leseramme. Den åpne leseramme omfatter omtrent 9500 nukleotider og koder for ett enkelt stort polypeptid med omtrent 3000 aminosyrer.

Polyproteinet omfatter et kjerneprotein, omhyllingsproteiner E1 og E2, et membranbundet protein p7, og de ikke-strukturelle proteiner NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B.

[0003] HCV-infeksjon er forbundet med progressiv leverpatologi, medregnet cirrhose og hepatocellulært karsinom. Kronisk hepatitt C kan behandles med peginterferon-alfa i kombinasjon med ribavirin. Det finnes betraktelige begrensninger til virkningen og tolerabiliteten idet mange brukere lider av bivirkninger, og eliminasjonen av viruset fra kroppen er ofte utilstrekkelig. Det finnes derfor et behov for nye legemidler for å behandle HCV-infeksjon.

SAMMENFATNING

[0004] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel I_B, og farmasøytisk akseptable salter derav. Disse forbindelser og salter kan hemme replikasjonen av HCV og er derfor nyttige for behandling av HCV-infeksjon.

[0005] Foreliggende oppfinnelse vedrører også sammensetninger omfattende forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse. Sammensetningene kan også omfatte ytterligere terapeutiske midler, så som HCV-helikasehemmere, HCV-polymerasehemmere, HCV-proteasehemmere, HCV-NS5A-hemmere, CD81-hemmere, cyklofilinhemmere, eller hemmere av internt ribosominntredenssete (IRES).

[0006] Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes til å hemme HCV-replikasjon. Fremgangsmåtene omfatter å bringe celler som er infisert med HCV-virus, i berøring med en forbindelse eller et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, hvorved replikasjonen av HCV-virus i cellene hemmes.

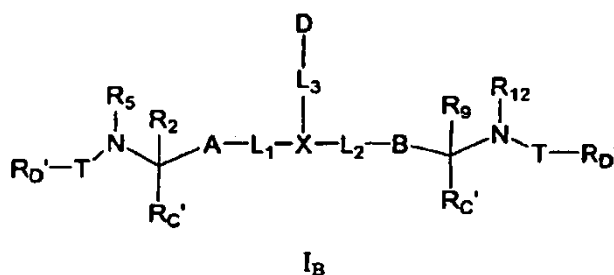
[0007] I tillegg vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse, eller sammensetninger omfattende disse, for anvendelse ved behandling av HCV-infeksjon. En forbindelse eller et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter disse, kan administreres til en pasient som har behov for det, hvorved nivået av HCV-virus i pasientens blod eller vev reduseres.

[0008] Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av legemidler for behandling av HCV-infeksjon.

[0009] Videre vedrører foreliggende oppfinnelse fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene eller saltene ifølge oppfinnelsen.

DETALJERT BESKRIVELSE

[0010] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel I_B, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,



hvor:

X er 3- til 12-leddet heterocyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

hver av L_1 og L_2 er uavhengig valgt fra binding; eller C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen eller C_2 - C_6 -alkynylen, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med ett eller flere T_L ;

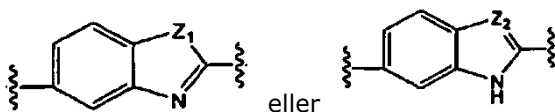
L_3 er binding eller $-L_S-K-L_S'$, hvor K er valgt fra binding, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S-(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N-(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S-(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ eller $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$;

A er



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

B er



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

Z_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra O, S, NH og CH_2 ;

Z_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra N og CH;

D er C_3 - C_{12} -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, som er substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A , hvor J er C_3 - C_{12} -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , eller J er $-SF_5$;

hver R_C' er uavhengig valgt fra R_C ;

hver R_D' er uavhengig valgt fra R_D ;

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

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

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

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

R_A er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano og $-L_S-R_E$, hvor to hosliggende R_A , tatt sammen med atomene som de er bundet til og

eventuelle atomer mellom atomene som de er bundet til, valgfritt kan danne karbocyklus eller heterocyklus;

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

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

R_E er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)-OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2 R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$, $-N(R_S)-SO_2 R_S'$, $-SO_2 N(R_S R_S')$, $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2 OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_S R_S')$ eller $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl;

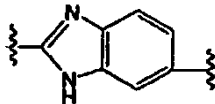
R_L er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano, $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2 R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$ eller $-N(R_S)C(O)R_S'$; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl;

hver av L_S , L_S' og L_S'' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding; eller C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen eller C_2 - C_6 -alkynylen, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med ett eller flere R_L ; og

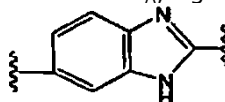
hver av R_S , R_S' og R_S'' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen; C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede

karbocyklus eller heterocyklus i R_S , $R_{S'}$ eller $R_{S''}$ uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkaptto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl.

5 **[0011]** I én utførelse av forbindelsen eller saltet ifølge oppfinnelsen, er A

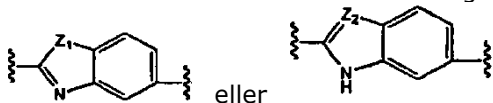


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; og B er

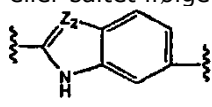


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

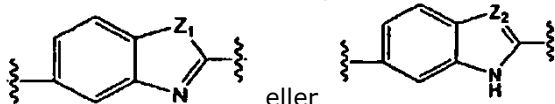
10 **[0012]** I en annen utførelse av forbindelsen eller saltet ifølge oppfinnelsen, er A



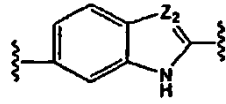
eller



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; B er



eller



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

15 D er C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, som er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

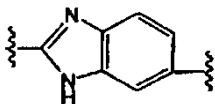
Z_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra O, S, NH eller CH_2 ;

Z_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra N eller CH;

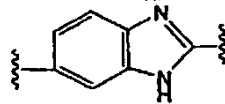
L_1 , L_2 , og L_3 er binding;

20 -T- R_D ' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, hvor L_Y' er C_1 - C_6 -alkylen og valgfritt substituert med én eller flere substituerter valgt fra R_L .

[0013] I enda en annen utførelse av forbindelsen eller saltet ifølge oppfinnelsen, er A



25 og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; B er

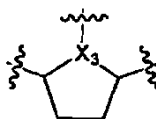


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

D er C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, som er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

30 J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

X er

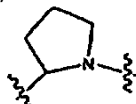


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , hvor X_3 er N og er direkte bundet til $-L_3-D$; L_1 , L_2 og L_3 er binding; og

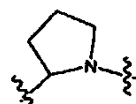
35

hver $-T-R_D'$ er uavhengig valgt fra $-C(O)-L_Y'-R_D'$, $-C(O)O-L_Y'-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, eller $N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, og hvor hver L_Y' uavhengig er L_S' .

[0014] I en begrenset form for forbindelsen eller saltet i sistnevnte utførelse, er hver $-T-R_D'$ uavhengig valgt fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$; og R_2 og R_5 , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner

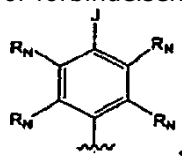


som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A ; og R_9 og R_{12} , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A .

[0015] I en mer begrenset form for forbindelsen eller saltet i sistnevnte utførelse, er D



og hver R_N er uavhengig valgt fra R_D , og J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

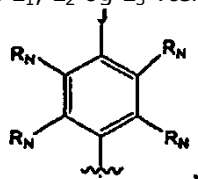
[0016] I en ytterligere utførelse av forbindelsen eller saltet ifølge oppfinnelsen, er D C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus som er substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A ,

J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

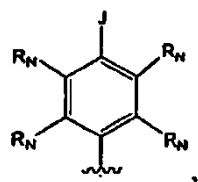
hver av L_1 og L_2 er uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen, og L_3 er binding, C_1 - C_6 -alkylen eller $-C(O)-$, og L_1 , L_2 , og L_3 kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere R_L ;

T er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$, hvor L_Y' er C_1 - C_6 -alkylen og valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra R_L .

[0017] I sistnevnte utførelse kan L_1 , L_2 og L_3 være binding, eller ellers kan D være



hvor hver R_N er uavhengig valgt fra R_D . I en mer spesiell utførelse er L_1 , L_2 og L_3 binding, og D er

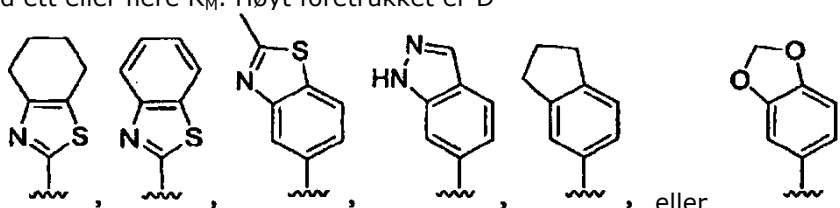


og hver R_N er uavhengig valgt fra R_D .

[0018] D er fortrinnsvis valgt fra C_5 - C_6 -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D C_5 - C_6 -karbocyklus (f.eks. fenyl), 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. pyridinyl,

pyrimidinyl, tiazolyl) eller 6- til 12-leddet bicyklus (f.eks. indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]-tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl, benzo[d][1,3]dioksol-5-yl), og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M , hvor R_M er halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller $-L_S-R_E$. Også foretrukket er D fenyl, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D fenyl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M , hvor R_M har betydningen angitt ovenfor.

[0019] D er også fortrinnsvis pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M . D er også fortrinnsvis indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl eller indazolyl, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl eller benzo[d][1,3]dioksol-5-yl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M . Høyt foretrukket er D



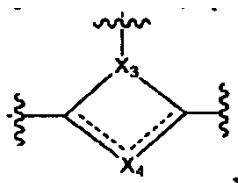
og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_M .

[0020] Fortrinnsvis er R_M halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl. Mer foretrukket er R_M halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy. Høyt foretrukket er R_M C_1 - C_6 -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy.

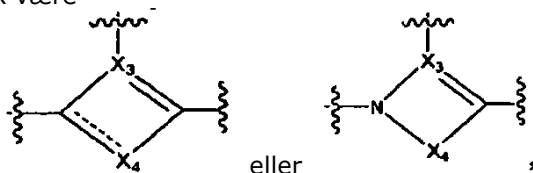
[0021] Også foretrukket er R_M halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso eller cyano; eller R_M er $-L_S-R_E$, hvor L_S er en binding eller C_1 - C_6 -alkylen, og R_E er $-N(R_S R_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ eller $-SR_S$, hvor R_S og R_S' for eksempel hver kan være uavhengig valgt ved hver forekomst fra (1) hydrogen eller (2) C_1 - C_6 -alkyl valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere halogen, hydroksy eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller R_M er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller R_M er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl. Mer foretrukket er R_M halogen (f.eks. fluor, klor, brom, jod), hydroksy, merkpto, amino, karboksy eller C_1 - C_6 -alkyl (f.eks. metyl, isopropyl, tert-butyl), C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert

ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, cyano eller karboksy. For eksempel er R_M CF_3 , $-C(CH_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, eller $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Også foretrukket er R_M $-L_S-R_E$ hvor L_S er en binding og R_E er $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-SO_2R_S$, eller $-SR_S$. For eksempel hvor L_S er en binding, er R_E $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$ (f.eks. $-NMe_2$); $-O-C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-O-Me$, $-O-Et$, $-O-isopropyl$, $-O-tert-butyl$, $-O-n-heksyl$); $-O-C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-C_1-C_6-alkylen-piperidin$ (f.eks. $-O-CH_2CH_2-1-piperidyl$); $-N(C_1-C_6-alkyl)C(O)OC_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$), $-N(C_1-C_6-alkyl)SO_2C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-SO_2Me$); $-SO_2C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. $-SO_2CF_3$); eller $-S-C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. SCF_3). Også foretrukket er R_M $-L_S-R_E$ hvor L_S er $C_1-C_6-alkylen$ (f.eks. $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) og R_E er $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$ eller $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$. For eksempel er R_M $-C_1-C_6-alkylen-O-R_S$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-C_1-C_6-alkylen-C(O)OR_S$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); eller $-C_1-C_6-alkylen-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$). Også mer foretrukket er R_M C_3-C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, $C_1-C_6-alkyl$, $C_2-C_6-alkenyl$, $C_2-C_6-alkynyl$, $C_1-C_6-haloalkyl$, $C_2-C_6-haloalkenyl$, eller $C_2-C_6-haloalkynyl$. For eksempel er R_M $cykloalkyl$ (f.eks. $cyklopropyl$, $2,2-diklor-1-metylcykloprop-1-yl$, $cykloheksyl$), $fenyl$, $heterocyklyl$ (f.eks. $morfolin-4-yl$, $1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl$, $4-metylpiperazin-1-yl$, $pyrrolidin-1-yl$, $piperidin-1-yl$, $4-metylpiperidin-1-yl$, $3,5-dimetylpiperidin-1-yl$, $4,4-difluorpiperidin-1-yl$, $tetrahydropyran-4-yl$, $pyridinyl$, $pyridin-3-yl$). Høyt foretrukket er R_M $C_1-C_6-alkyl$ som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy (f.eks. $tert-butyl$, CF_3).

[0022] X er fortrinnsvis 5- til 6-leddet heterocyklus, eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . X kan også være 5- til 6-leddet heterocyklus som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A , hvor to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, valgfritt danner en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus. Også foretrukket er X

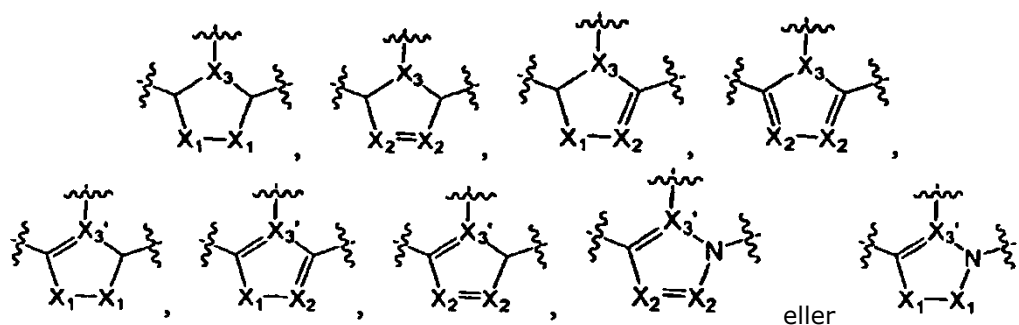


hvor X_3 er N og er direkte heftet på $-L_3-D$; X_4 er $C_2-C_4-alkylen$, $C_2-C_4-alkenyl$ eller $C_2-C_4-alkynyl$, hver av hvilke valgfritt kan inneholde ett eller to heteroatomer valgt fra O, S eller N; og X er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, kan valgfritt danne en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus. I tillegg kan X være

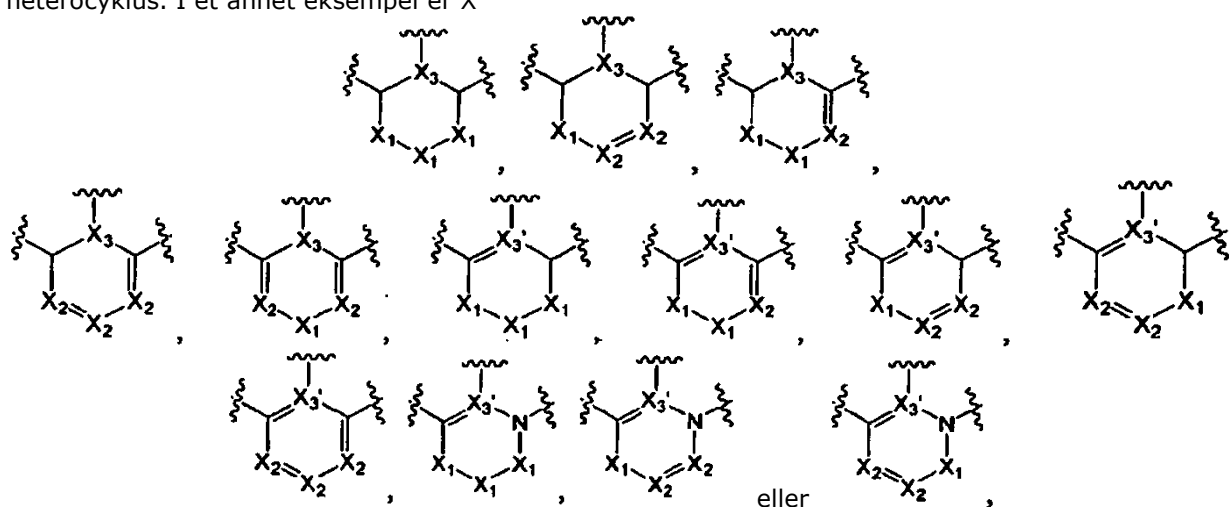


hvor X_3 er C og er direkte bundet til $-L_3-D$, X_4 er $C_2-C_4-alkylen$, $C_2-C_4-alkenyl$ eller $C_2-C_4-alkynyl$ som hver inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra O, S eller N, og X er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, valgfritt danner en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus.

[0023] For eksempel kan X være

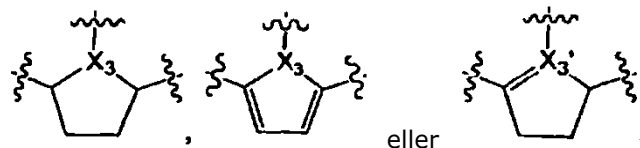


hvor X_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra CH_2 , O, S eller NH, X_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra CH eller N, X_3 er N og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$, og X_3' er C og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$; og X er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, valgfritt danner en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus. I et annet eksempel er X



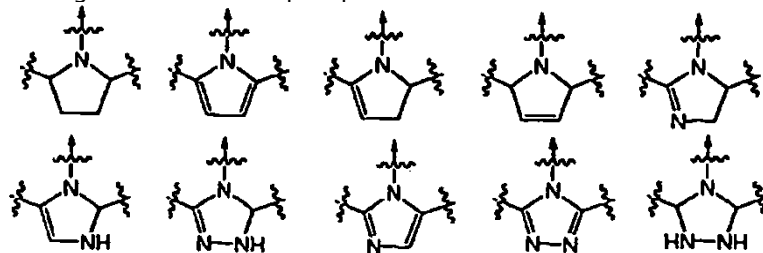
hvor X_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra CH_2 , O, S eller NH, X_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra CH eller N, X_3 er N og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$, og X_3' er C og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$; og hvor X er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, valgfritt danner en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus.

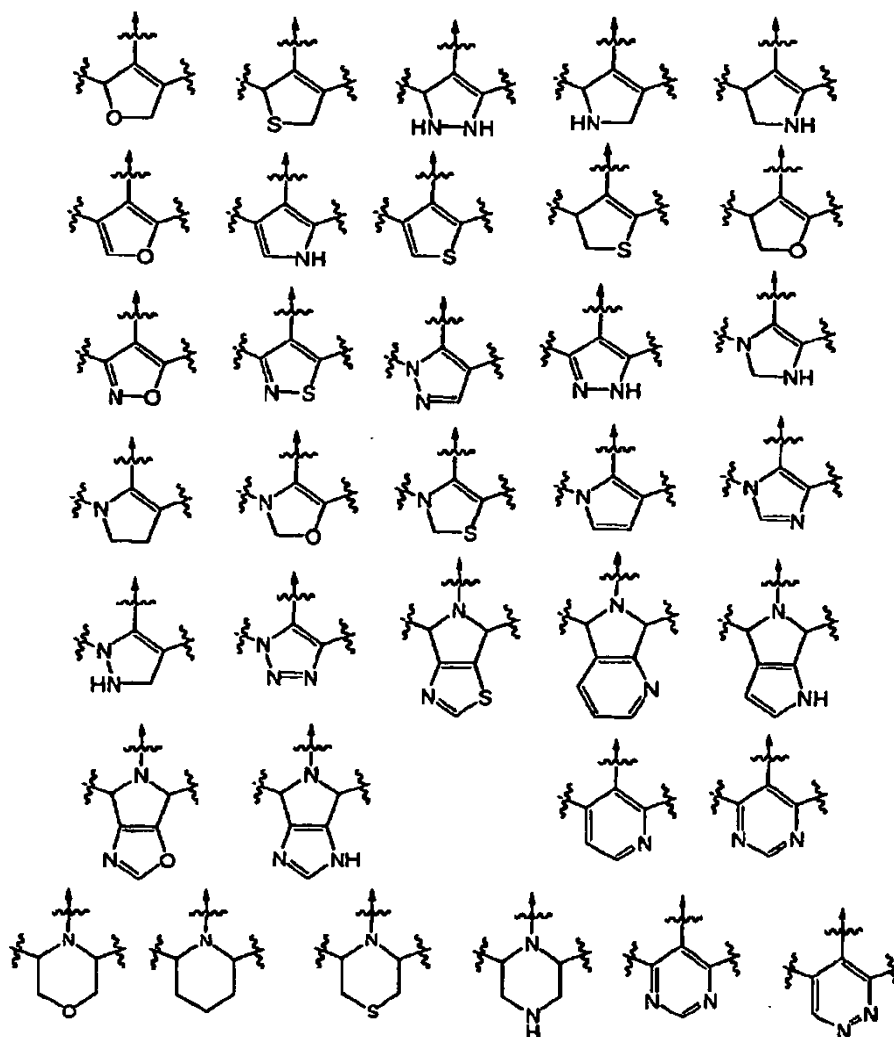
[0024] Høyt foretrukket er X



hvor X_3 er N og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$, X_3' er C og er direkte bundet til $-\text{L}_3\text{-D}$, og hvor X er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, valgfritt danner en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus.

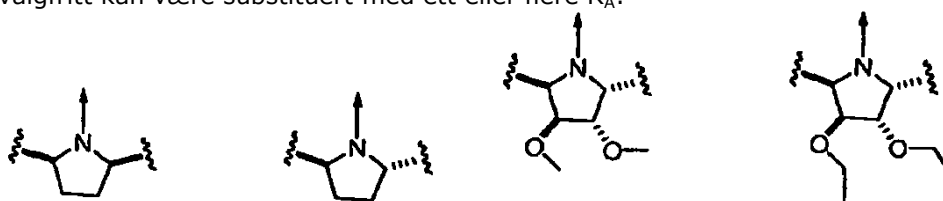
[0025] Ikke-begrensende eksempler på X omfatter:





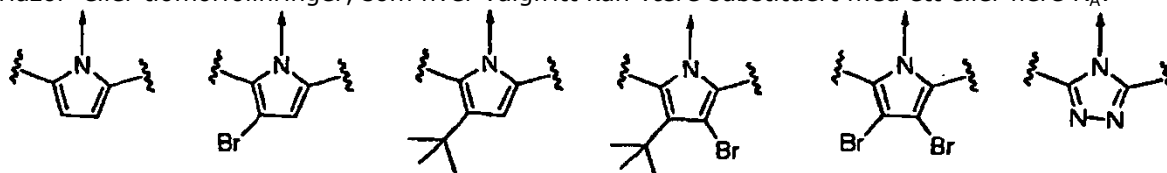
hvor "→" viser til den kovalente binding til -L₃-D. Hver X kan valgfritt være substituert med ett eller flere R_A, og to hosliggende R_A på X, tatt sammen med ringatomene som de er bundet til, kan valgfritt danne en 5- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus.

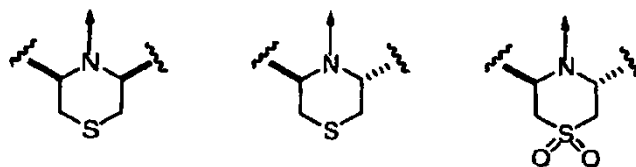
[0026] Ikke-begrensende eksempler på foretrukne X omfatter de følgende pyrrolidinringer, som hver valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A:



Slik som det vises, kan den relative stereokjemi i 2- og 5-posisjon av pyrrolidinringen ovenfor være enten cis eller trans. Stereokjemien av valgfrie substituent R_A i 3- eller 4-posisjon av pyrrolidinet kan variere avhengig av eventuelle substituent i andre posisjoner på pyrrolidinringen. Avhengig av de bestemte substituent som er bundet til pyrrolidinet, kan stereokjemien ved hvilket som helst karbon være enten (R) eller (S).

[0027] Ikke-begrensende eksempler på foretrukne X omfatter også de følgende pyrrol-, triazol- eller tiomorfolinringer, som hver valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A:





Slik som det vises, kan den relative stereokjemi i 3- og 5-posisjon av tiomorfolinringen være enten cis eller trans. Avhengig av de bestemte substituenten som er bundet til tiomorfolinet, kan stereokjemien ved ethvert karbon være enten (R) eller (S).

5 **[0028]** L_1 og L_2 er fortrinnsvis uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen, L_3 er fortrinnsvis valgt fra binding, C_1 - C_6 -alkylen eller $-C(O)-$, og L_1 , L_2 , og L_3 kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere R_L . Mer foretrukket er hver av L_1 , L_2 og L_3 uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$ eller $-CH_2CH_2-$), og kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere R_L . Høyt foretrukket er L_1 , L_2 og L_3 binding.

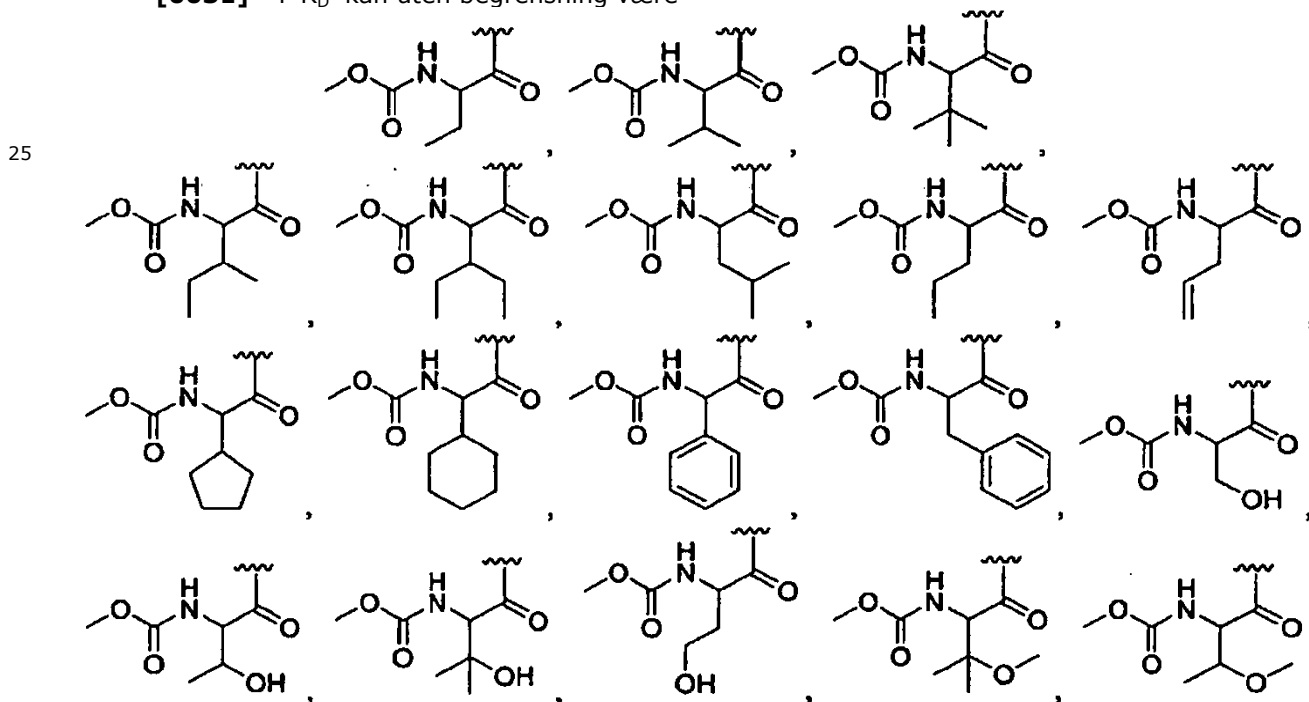
10 **[0029]** T kan uten begrensning valgfritt være valgt ved hver forekomst fra $-C(O)L_5'-$, $-C(O)O-L_5'-$, $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)-L_5''-$, $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''-$, $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)-L_5''-$, $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''-$ eller $-N(R_B)C(O)-L_5'-N(R_B)-L_5''-$. Fortrinnsvis er T uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_5'-M'-L_5''-$ eller $-N(R_B)C(O)-L_5'-M'-L_5''-$. Mer foretrukket er T uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)-L_5''-$ eller $-C(O)-L_5'-N(R_B)C(O)O-L_5''-$.

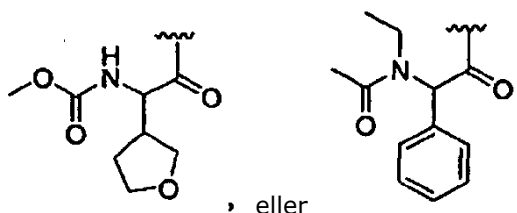
15 **[0030]** T kan for eksempel også være $-L_5-M-L_5'-M'-L_5''-$ hvor L_5 er en binding; M er $C(O)$; L_5' er C_1 - C_6 -alkylen (f.eks.



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

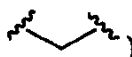
[0031] $T-R_D'$ kan uten begrensning være



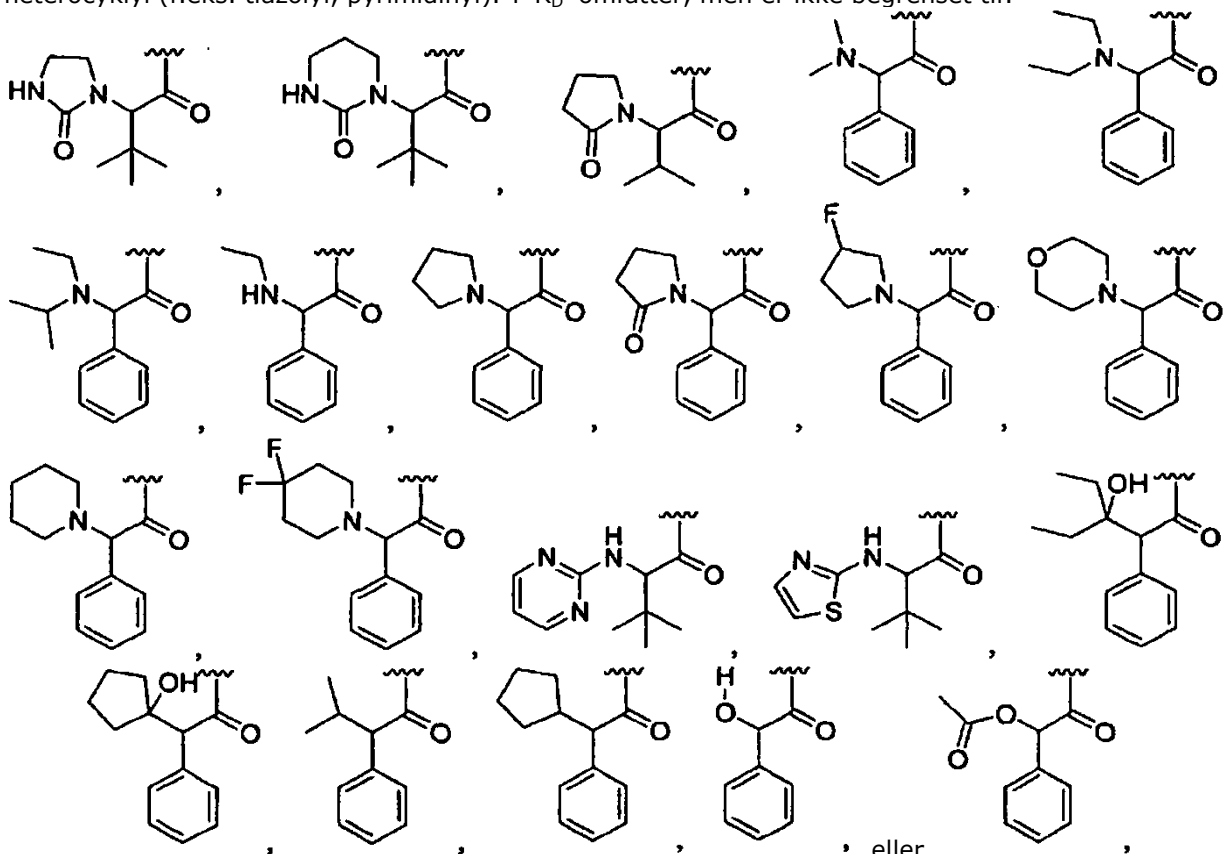


hvor stereokjemien ved et karbon i gruppen T-R_D kan være enten (R) eller (S).

[0032] T kan også uten begrensning være $-L_S-M-L_S'$ - hvor L_S er en binding; M er C(O); L_S' er C₁-C₆-alkylen (f.eks.



hvor L_S' er valgfritt substituert med R_T ; det valgfrie R_T er en substituent valgt fra $-C_1-C_6$ -alkyl, $-C_1-C_6$ -alkyl-OH, $-C_1-C_6$ -alkyl-O- C_1-C_6 -alkyl eller et C_3-C_6 -karbocyklyl (f.eks. fenyl, cykloheksyl). R_D er for eksempel -OH; -OC(O)Me; -NH(C_1-C_6 -alkyl) (f.eks. -NHMe, -NH₂); -N(C_1-C_6 -alkyl)₂ (f.eks. -NMe₂, -NEt₂); et 3- til 10-leddet heterocyklyl (f.eks. pyrrolidinyll, imidazolidinyll, heksahydropyrimidinyll, morfolinyll, piperidinyll) valgfritt substituert med ett eller flere halogen, okso; C_3-C_{10} -karbocyklus (f.eks. cyklopentyl) valgfritt substituert med -OH; $-C_1-C_6$ -alkyl (f.eks. isopropyl, 3-pentyl) valgfritt substituert med -OH; eller NHR_T hvor R_T er et 3- til 6-leddet heterocyklyl (f.eks. tiazolyll, pyrimidinyll). T-R_D' omfatter, men er ikke begrenset til:



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

[0033] For formel I_B som beskrives heri, medregnet hver enkelt utførelse som beskrives derunder, er R_A fortrinnsvis halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl eller C₂-C₆-alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen,

hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl eller C₂-C₆-haloalkynyl; eller -L_A-O-R_S, -L_A-S-R_S, -L_A-C(O)R_S, -L_A-OC(O)R_S, -L_A-C(O)OR_S, -L_A-N(R_SR_S'), -L_A-S(O)R_S, -L_A-SO₂R_S, -L_A-C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)C(O)R_S', -L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S''), -L_A-N(R_S)SO₂R_S', -L_A-SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂N(R_S'R_S''), -L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S''), -L_A-OS(O)-R_S, -L_A-OS(O)₂-R_S, -L_A-S(O)₂OR_S, -L_A-S(O)OR_S, -L_A-OC(O)OR_S, -L_A-N(R_S)C(O)OR_S', -L_A-OC(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)-R_S', -L_A-S(O)N(R_SR_S') eller -L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S', hvor L_A er binding, C₁-C₆-alkylen, C₂-C₆-alkenylene eller C₂-C₆-alkynylene.

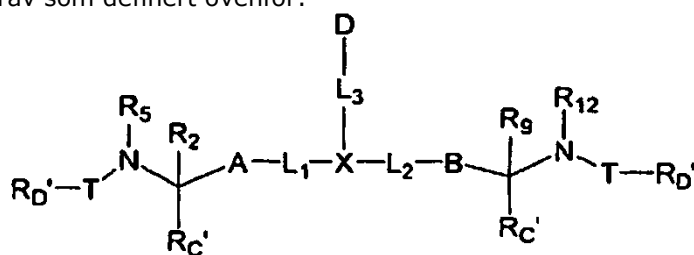
[0034] Mer foretrukket er R_A halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl eller C₂-C₆-alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₂-C₆-haloalkenyl eller C₂-C₆-haloalkynyl.

[0035] Høyt foretrukket er R_A halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl eller C₂-C₆-alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituerter valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano.

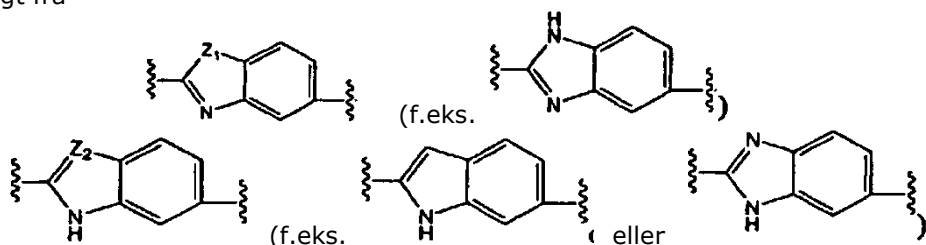
[0036] Hver av L_S, L_S' og L_S'' er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding; eller C₁-C₆-alkylen, C₂-C₆-alkenylene eller C₂-C₆-alkynylene.

[0037] A og B kan være like eller forskjellige. Likeledes kan L₁ og L₂, eller -A-L₁- og -B-L₂-, være like eller forskjellige.

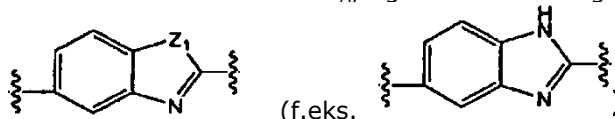
[0038] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel I_B og farmasøytisk akseptable salter derav som definert ovenfor:

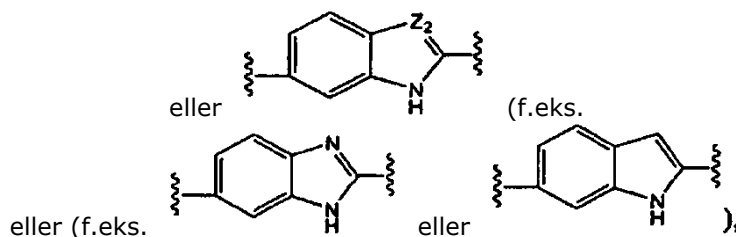
I_B

A er valgt fra



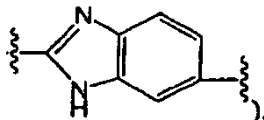
og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A; og B kan være valgt fra



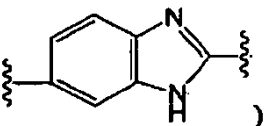


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

[0039] Også foretrukket er A



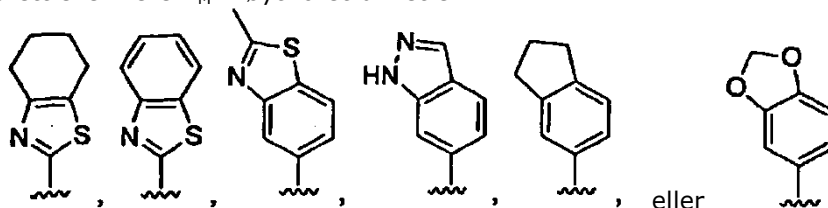
og B er



og A og B er uavhengig valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

[0040] D er fortrinnsvis valgt fra C_5 - C_6 -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D C_5 - C_6 -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M , hvor R_M er halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano, eller $-L_5-R_E$. Også foretrukket er D fenyl, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D fenyl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M , hvor R_M har betydningen angitt ovenfor.

[0041] D er også fortrinnsvis pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D pyridinyl, pyrimidinyl eller tiazolyl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M . D er også fortrinnsvis indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl eller indazolyl, og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Mer foretrukket er D indanyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzo[d]tiazolyl, indazolyl eller benzo[d][1,3]dioksol-5-yl, og er substituert med J og er substituert med ett eller flere R_M . Høyt foretrukket er D



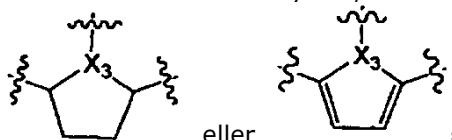
og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_M .

[0042] Fortrinnsvis er R_M halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl. Mer foretrukket er R_M halogen, hydroksy, merkpto, amino, karboksy; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkpto, amino eller karboksy. Høyt

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

[0043] Også foretrukket er R_M halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, eller cyano; eller R_M er $-L_S-R_E$, hvor L_S er en binding eller C_1 - C_6 -alkylen, og R_E er $-N(R_S R_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2 R_S'$, $-SO_2 R_S$, eller $-SR_S$, hvor R_S og R_S' for eksempel hver kan være uavhengig valgt ved hver forekomst fra (1) hydrogen eller (2) C_1 - C_6 -alkyl valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere halogen, hydroksy eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller R_M er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller R_M er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl, eller C_2 - C_6 -haloalkynyl. Mer foretrukket er R_M halogen (f.eks. fluor, klor, brom, jod), hydroksy, merkapt, amino, karboksy, eller C_1 - C_6 -alkyl (f.eks. metyl, isopropyl, tert-butyl), C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, cyano, eller karboksy. For eksempel er R_M CF_3 , $-C(CF_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ eller $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Også foretrukket er R_M $-L_S-R_E$ hvor L_S er en binding og R_E er $-N(R_S R_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2 R_S'$, $-SO_2 R_S$, eller $-SR_S$. Hvor L_S er en binding, er R_E for eksempel $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$ (f.eks. $-NMe_2$); $-O-C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-O-Me$, $-O-Et$, $-O-isopropyl$, $-O-tert-butyl$, $-O-n-heksyl$); $-O-C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-C_1-C_6-alkylenpiperidin$ (f.eks. $-O-CH_2CH_2-1-piperidyl$); $-N(C_1-C_6-alkyl)C(O)OC_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$), $-N(C_1-C_6-alkyl)SO_2 C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-N(CH_3)SO_2 CH_3$); $-SO_2 C_1-C_6-alkyl$ (f.eks. $-SO_2 Me$); $-SO_2 C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. $-SO_2 CF_3$); eller $-S-C_1-C_6-haloalkyl$ (f.eks. SCF_3). Også foretrukket er R_M $-L_S-R_E$ hvor L_S er C_1 - C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) og R_E er $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$ eller $-N(R_S)C(O)OR_S'$. For eksempel er R_M $-C_1-C_6-alkylen-O-R_S$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-C_1-C_6-alkylen-C(O)OR_S$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); eller $-C_1-C_6-alkylen-N(R_S)C(O)OR_S'$ (f.eks. $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$). Også mer foretrukket er R_M C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl. For eksempel er R_M cykloalkyl (f.eks. cyklopropyl, 2,2-diklor-1-metylcykloprop-1-yl, 4-cykloheksyl), fenyl, heterocyklyl (f.eks. morfolin-4-yl, 1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 4-metylpiperidin-1-yl, 3,5-dimetylpiperidin-1-yl, 4,4-difluorpiperidin-1-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyridinyl, pyridin-3-yl). Høyt foretrukket er R_M C_1 - C_6 -alkyl som valgfritt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino eller karboksy (f.eks. tert-butyl, CF_3).

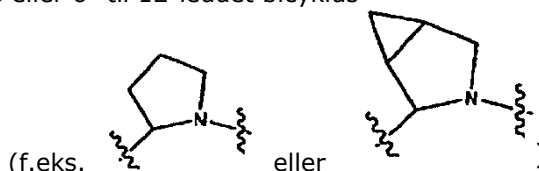
[0044] X er fortrinnsvis 5- til 6-leddet heterocyklus, eller 6- til 12-leddet bicyklus (f.eks.



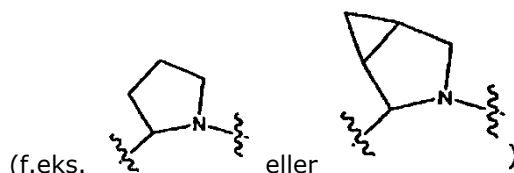
hvor X_3 er N og er direkte bundet til $-L_3-D$, og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Ikke-begrensede eksempler på X ble beskrevet ovenfor.

[0045] L_1 og L_1 er fortrinnsvis uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen, L_3 er fortrinnsvis valgt fra binding, C_1 - C_6 -alkylen eller $-C(O)-$, og L_1 , L_2 , og L_3 kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere R_L . Mer foretrukket er hver av L_1 , L_2 og L_3 uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$ eller $-CH_2CH_2-$), og kan uavhengig valgfritt være substituert med ett eller flere R_L . Høyt foretrukket er L_1 , L_2 og L_3 binding.

[0046] R_2 og R_5 , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A . R_9 og R_{12} , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner fortrinnsvis en 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A .

[0047] $-T-R_D'$ kan uten begrensning være uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-R_D'$, $-C(O)O-L_Y'-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-C(C)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ eller $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, hvor hver L_Y' uavhengig er L_S' , og hver er fortrinnsvis uavhengig C_1 - C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$) og valgfritt substituert med én eller flere substituenten valgt fra R_L . Fortrinnsvis er $-T-R_D'$ uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ eller $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$. Mer foretrukket er $-T-R_D'$ uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$. Høyt foretrukket er $-T-R_D'$ uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ eller $-C(O)L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$, hvor hver L_Y' fortrinnsvis uavhengig er C_1 - C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$) og valgfritt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra R_L .

[0048] R_C' er fortrinnsvis hydrogen, og R_D' er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra R_E . Mer foretrukket er R_D' uavhengig valgt ved hver forekomst fra C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl.

[0049] R_A er fortrinnsvis halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_3 - C_6 -haloalkenyl eller C_1 - C_6 -haloalkynyl;

eller $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S R_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ eller $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$, hvor L_A er binding, C_1-C_6 -alkylen, C_2-C_6 -alkenylen eller C_2-C_6 -alkynylen.

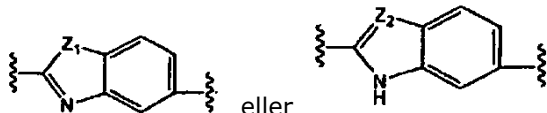
[0050] Mer foretrukket er R_A halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl eller C_2-C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3-C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, C_1-C_6 -haloalkyl, C_2-C_6 -haloalkenyl eller C_2-C_6 -haloalkynyl.

[0051] Høyt foretrukket er R_A halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano; eller C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl eller C_2-C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano.

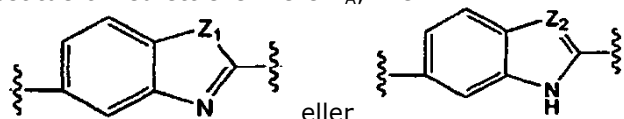
[0052] Hver av L_S , L_S' og L_S'' er fortrinnsvis uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding; eller C_1-C_6 -alkylen, C_2-C_6 -alkenylen eller C_2-C_6 -alkynylen.

[0053] A og B kan være like eller forskjellige. Likeledes kan L_1 og L_2 være like eller forskjellige.

[0054] I én utførelse av dette trekk er A



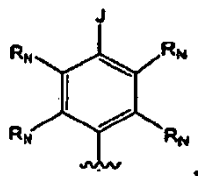
og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; B er



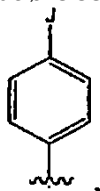
og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; og D er C_5-C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus (f.eks. fenyl), og er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A . Z_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra O, S, NH eller CH_2 ; og Z_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra N eller CH; hver av L_1 og L_2 er uavhengig binding eller C_1-C_6 -alkylen, og L_3 er binding, C_1-C_6 -alkylen eller $-C(O)-$, og L_1 , L_2 , og L_3 kan uavhengig være valgfritt substituert med ett eller flere R_L . Fortrinnsvis er L_1 , L_2 og L_3 binding. $-T-R_D'$ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, hvor L_Y' er C_1-C_6 -alkylen (f.eks. $-CH_2-$) og valgfritt substituert med én eller flere substituenten valgt fra R_L ; og L_S'' er fortrinnsvis binding. $-T-R_D'$ kan også uten begrensning være valgt fra $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$.

[0055] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelsene med formel I_B as som beskrives heri (medregnet hver utførelse som beskrives heri) eller salter derav, hvor D er C_3-C_{12} -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus som er substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A , hvor J er C_3-C_{12} -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , eller J er $-SF_5$. Fortrinnsvis er D C_5-C_6 -karbocyklus, 5- til 6-leddet heterocyklus eller 6- til 12-leddet bicyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , og J er

C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A. Mer foretrukket er D C₅-C₆-karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A, og J er C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A. Høyt foretrukket er D fenyl substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A, hvor J er C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A. Foretrukne R_A ble beskrevet ovenfor. I én utførelse er D



hvor hver R_N er uavhengig valgt fra R_D og fortrinnsvis er hydrogen, og J har betydningen angitt ovenfor og fortrinnsvis er C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus valgfritt substituert med ett eller flere R_A. I en annen utførelse er D



og J er C₃-C₆-karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A.

[0056] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes i form av salter. Avhengig av den bestemte forbindelse, kan et salt av en forbindelse være fordelaktig grunnet én eller flere av saltets fysiske egenskaper, så som forbedret farmasøytisk stabilitet under visse betingelser, eller ønskelig løselighet i vann eller olje. I noen tilfeller kan et salt av en forbindelse være nyttig for isolasjon eller rensing av forbindelsen.

[0057] Hvor et salt er tenkt å skulle administreres til en pasient, er saltet fortrinnsvis farmasøytisk akseptabelt. Farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, syreaddisjonssalter, baseaddisjonssalter og alkalimetallsalter.

[0058] Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan fremstilles fra uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på egnede uorganiske syrer omfatter, men er ikke begrenset til, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, karbonsyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på egnede organiske syrer omfatter, men er ikke begrenset til, alifatiske, cykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterocyklyl-, karboksyl- og sulfonklassene av organiske syrer. Bestemte eksempler på egnede organiske syrer omfatter acetat, trifluoracetat, formiat, propionat, suksinat, glykolat, glukonat, diglukonat, laktat, malat, vinsyre, citrat, askorbat, glukuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, antranilinsyre, mesylat, stearat, salicylat, p-hydroksybenzoat, fenylacetat, mandelat, embonat (pamoat), metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantotenat, toluensulfonat, 2-hydroksyetansulfonat, sufanilat, cykloheksylaminosulfonat, algeninsyre, b-hydroksysmørsyre, galaktarat, galakturonat, adipat, alginat, bisulfat, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, cyklopentanpropionat, dodekylsulfat, glykoheptanoat, glycerofosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oksalat, palmoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, tiocyanat, tosylat og undekanoat.

[0059] Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter omfatter, men er ikke begrenset til, metallsalter og organiske salter. Ikke-begrensede eksempler på egnede metallsalter omfatter alkalimetall (gruppe Ia)-salter, alkalijordmetall (gruppe IIa)-salter og andre farmasøytisk

akseptable metallsalter. Slike salter kan uten begrensning fremstilles fra aluminium, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium eller sink. Ikke-begrensende eksempler på egnede organiske salter kan fremstilles fra tertiære aminer og kvaternært amin, så som trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglukamin) og prokain. Basiske nitrogenholdige grupper kan kvaterniseres med midler så som alkylhalogenider (f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, deky-, lauryl-, myristyl- og stearyl-klorider/bromider/jodider), dialkylsulfater (f.eks. dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater), aralkylhalogenider (f.eks. benzyl- og fenetylbromider) og andre.

[0060] Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreligge i form av solvater, så som med vann (dvs. hydrater), eller med organiske løsemidler (f.eks. med metanol, etanol eller acetonitril for å danne henholdsvis, metanolat, etanolat eller acetonitrilat).

[0061] Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også brukes i form av prodroger. Noen prodroger er alifatiske eller aromatiske estere avledet fra sure grupper på forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Andre er alifatiske eller aromatiske estere av hydroksyl- eller aminogrupper på forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Fosfatprodroger av hydroksylgroups er de foretrukne prodroger.

[0062] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan omfatte asymmetrisk substituerte karbonatomer kjent som kirale sentre. Disse forbindelser kan foreligge, uten begrensning, som enkelte stereoisomerer (f.eks. enkelte enantiomerer eller enkelte diastereomerer), blandinger av stereoisomerer (f.eks. en blanding av enantiomerer eller diastereomerer), eller racemiske blandinger. Forbindelser identifisert heri som enkelte stereoisomerer skal beskrive forbindelser som foreligger i en form som i det vesentlige er fri for andre stereoisomerer (f.eks. i det vesentlige fri for andre enantiomerer eller diastereomerer). med "i det vesentlige fri for" menes at minst 80% av forbindelsen i en sammensetning er den beskrevne stereoisomer; fortrinnsvis er minst 90% av forbindelsen i en sammensetning den beskrevne stereoisomer; og mer foretrukket er minst 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% av forbindelsen i en sammensetning den beskrevne stereoisomer. Hvor stereokjemien av et kiralt karbon ikke angis i den kjemiske struktur av en forbindelse, skal den kjemiske struktur omfatte forbindelser som inneholder hvilken som helst stereoisomer av det kirale senter.

[0063] Enkelt-stereoisomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved bruk av diverse metoder som er kjent innen faget. Disse metoder omfatter, men er ikke begrenset til, stereospesifikk syntese, kromatografisk separasjon av diastereomerer, kromatografisk utskilling av enantiomerer, omvandling av enantiomerer i en enantiomer blanding til diastereomerer fulgt av kromatografisk separasjon av diastereomerene og regenerering av de enkelte enantiomerer, og enzymatisk utskilling.

[0064] Stereospesifikk syntese omfatter typisk anvendelse av egnede optisk rene (enantiomert rene) eller i det vesentlige optisk rene materialer og syntetiske reaksjoner som ikke forårsaker racemisering eller inversjon av stereokjemien ved de kirale sentre. Blandinger av stereoisomerer av forbindelser, medregnet racemiske blandinger, som resulterer av en syntetisk reaksjon, kan atskilles ved for eksempel kromatografiske teknikker som er kjent for personer med vanlige kunnskaper innen faget. Kromatografisk atskillelse av enantiomerer kan oppnås ved bruk av kirale kromatografiharpikser, hvorav det finnes flere som er tilgjengelige i handelen. I et ikke begrensende eksempel plasseres racematet i oppløsning og strykes på kolonnen som inneholder en kiral stasjonær fase. Enantiomerer kan deretter atskilles ved HPLC.

[0065] Atskillelse av enantiomerer kan også oppnås ved å omvandle enantiomerer i en blanding til diastereomerer ved omsetning med kirale hjelpestoffer. De dannede diastereomerer kan atskilles ved kolonnekromatografi eller krystallisasjon/rekrystallisasjon. Denne teknikk er

nyttig når forbindelsene som skal atskilles, inneholder en karboksyl-, amino- eller hydroksylgruppe som vil danne et salt eller en kovalent binding med det kirale hjelpestoff. Ikke-begrensede eksempler på egnede kirale hjelpestoffer omfatter kiralt rene aminosyrer, organiske karboksylsyrer eller organosulfonsyrer. Når diastereomerene vel er blitt atskilt kromatografisk, kan de enkelte enantiomerer regenereres. Ofte kan det kirale hjelpestoff gjenvinnes og brukes på nytt.

[0066] Enzymer, så som esteraser, fosfataser eller lipaser, kan være nyttige for atskillelse av derivater av enantiomerer i en enantiomer blanding. For eksempel kan et esterderivat av en karboksylgruppe i forbindelsene som skal atskilles, behandles med et enzym som selektivt hydrolyserer kun den éne enantiomeren i blandingen. Den dannede enantiomert rene syre kan deretter atskilles fra den uhydrolyserte ester.

[0067] Alternativt kan salter av enantiomerer i en blanding fremstilles ved bruk av hvilken som helst egnet metode som er kjent innen faget, medregnet behandling av karboksylsyren med en egnet optisk ren base så som alkaloider eller fenetylamin, fulgt av felning eller krystallisasjon/rekrystallisasjon av de enantiomert rene salter. Metoder som er egnet for atskillelsen/separasjonen av en blanding av stereoisomerer, medregnet racemiske blandinger, kan finnes i ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques *et al.*, 1981, John Wiley and Sons, New York, NY).

[0068] En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha én eller flere umettede karbon-karbon-dobbeltbindinger. Alle dobbeltbindende isomerer, så som cis (Z)- og trans (E)-isomerer, og blandinger derav skal være omfattet innen rammen for en nevnt forbindelse, hvis intet annet er nevnt. I tillegg, hvor en forbindelse forekommer i forskjellige tautomere former, er en angitt forbindelse ikke begrenset til noen bestemt av disse tautomerer, men skal heller omfatte alle tautomere former.

[0069] Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan forekomme i forskjellige stabile konformasjonelle former som det kan være mulig å atskille. Torsjonsasymmetri grunnet begrensninger i rotasjonen rundt en asymmetrisk enkeltbinding, for eksempel på grunn av sterisk hindring eller ringspenning, kan tillate en atskillelse av de forskjellige konformerer. Oppfinnelsen omfatter hver konformasjonelle isomer av disse forbindelser og blandinger derav.

[0070] Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også forekomme i dobbeltionisk form, og oppfinnelsen omfatter hver dobbeltioniske form av disse forbindelser og blandinger derav.

[0071] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse beskrives generelt heri ved bruk av standard nomenklatur. For en angitt forbindelse som har ett eller flere asymmetriske sentre, er det underforstått at alle stereoisomerer av forbindelsen og blandinger derav er omfattet i foreliggende oppfinnelse, hvis intet annet er nevnt. Ikke-begrensede eksempler på stereoisomerer omfatter enantiomerer, diastereomerer og cis-transisomerer. Når en angitt forbindelse forekommer i forskjellige tautomere former, skal forbindelsen omfatte alle tautomere former. Visse forbindelser beskrives heri ved bruk av generelle formler som omfatter variabler (f.eks. A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, Y, Z, T, R_A eller R_B). Hvis intet annet er nevnt, defineres hver variabel i en slik formel uavhengig av eventuelle andre slike variabler, og en variabel som forekommer flere enn én gang i en formel, defineres uavhengig ved hver forekomst. Hvis enheter sies å være "uavhengig" valgt fra en gruppe, er hver enhet valgt uavhengig fra den eller de øvrige. Hver enhet kan derfor være identisk med eller forskjellig fra den eller de øvrige enheter.

[0072] Antall karbonatomer i en hydrokarbylenhet kan angis med prefikset "C_x-C_y," hvor x er det minste antall og y er det største antall karbonatomer i enheten. Slik viser for eksempel "C₁-C₆-alkyl" til en alkylsubstituent som inneholder fra 1 til 6 karbonatomer. Som videre illustrasjon betyr C₃-C₆-cykloalkyl en mettet hydrokarbylring som inneholder fra 3 to 6 karbonringatomer. Et prefiks foran en fler-komponenters substituent vedrører kun den første komponent, som følger

umiddelbart etter prefikset. Som illustrasjon inneholder begrepet "karbocyklylalkyl" to komponenter: karbocyklyl og alkyl. Dermed viser for eksempel C₃-C₆-karbocyklyl-C₁-C₆-alkyl til et C₃-C₆-karbocyklyl festet på hovedmolekylstrukturen via en C₁-C₆-alkylgruppe.

[0073] Hvis intet annet er nevnt, og når et bindeledd binder sammen to andre elementer i en avbildet kjemisk struktur, er komponenten beskrevet lengst til venstre bundet til venstre element i den avbildede struktur, og komponenten beskrevet lengst til høyre er bundet til høyre element i den avbildede struktur. Som illustrasjon, hvis den kjemiske struktur er -L_S-M-L_S'- og M er -N(R_B)S(O)-, da er den kjemiske struktur -L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-.

[0074] Hvis det bindeledd i en avbildet struktur er en binding, da er elementet til venstre for bindeleddet bundet direkte til elementet til høyre for bindeleddet via en kovalent binding. For eksempel hvis en kjemisk struktur avbildes som -L_S-M-L_S'- og M velges å være binding, da vil den kjemiske struktur være -L_S-L_S'-. Hvis to eller flere bindeledd i en avbildet struktur er bindinger, da er elementet til venstre for disse bindeledd bundet direkte til elementet til høyre for bindelementene via en kovalent binding. For eksempel hvis en kjemisk struktur avbildes som -L_S-M-L_S'-M'-L_S'- og M og L_S' velges å være bindinger, da vil den kjemiske struktur være -L_S-M'-L_S'-. Likeledes, hvis en kjemisk struktur avbildes som -L_S-M-L_S'-M'-L_S'-, og M, L_S' og M' er bindinger, da vil den kjemiske struktur være -L_S-L_S'-.

[0075] Når en kjemisk formel brukes til å beskrive en enhet, angir stiplede linjer partier av enheter som har frie valenser.

[0076] Hvis en enhet sies å være "valgfritt substituert", kan enheten være enten substituert eller usubstituert. Hvis en enhet sies å være valgfritt substituert med opptil et bestemt antall ikke-hydrogenradikaler, kan denne enhet være enten usubstituert eller substituert med opptil det angitte antall ikke-hydrogenradikaler eller med opptil det maksimale antall substituerbare posisjoner på enheten, nemlig det antall som er mindre. Hvis for eksempel en enhet sies å være en heterocyklus valgfritt substituert med opptil tre ikke-hydrogenradikaler, da vil enhver heterocyklus med færre enn tre substituerbare posisjoner dermed være valgfritt substituert med kun opptil så mange ikke-hydrogenradikaler som heterocyklusen har substituerbare posisjoner. Som illustrasjon vil tetrazolyl (som kun har én substituerbar posisjon) valgfritt være substituert med opptil ett ikke-hydrogenradikal. Som ytterligere illustrasjon, hvis et aminonitrogen sies å være valgfritt substituert med opptil to ikke-hydrogenradikals, da vil et primært aminonitrogen valgfritt være substituert med opptil to ikke-hydrogenradikaler, mens et sekundært aminonitrogen vil være valgfritt substituert med opptil kun ett ikke-hydrogenradikal.

[0077] Begrepet "alkenyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbylkjede som inneholder én eller flere dobbeltbindinger. Hver karbon-karbon-dobbeltbinding kan ha enten cis- eller trans-geometri i alkenylenheten, i forhold til grupper substituert på de dobbeltbindende karboner. Ikke-begrensede eksempler på alkenylgrupper omfatter etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl og 3-butenyl.

[0078] Begrepet "alkenylen" viser til en toverdig umettet hydrokarbylkjede som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-dobbeltbinding. Ikke-begrensede eksempler på alkenylengrupper omfatter -C(H)=C(H)-, -C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH(CH₃)- og -CH₂-C(H)=C(H)-H(CH₂CH₃)-.

[0079] Begrepet "alkyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbylkjede. Ikke-begrensede eksempler på alkylgrupper omfatter metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, iso-amyl og heksyl.

[0080] Begrepet "alkylen" viser til en toverdig mettet hydrokarbylkjede som kan være rettkjedet eller forgrenet. Representative eksempler på alkylen omfatter, men er ikke begrenset til, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- og -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

[0081] Begrepet "alkynyl" betyr en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbylkjede som inneholder én eller flere trippeltbindinger. Ikke-begrensede eksempler på alkynyl omfatter etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, dekynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl og 3-butylnyl.

[0082] Begrepet "alkynylen" viser til en toverdig umettet hydrokarbongruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet og som har minst én karbon-karbon-trippeltbinding. Representative alkynylengrupper omfatter for eksempel $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-}$ og $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$.

[0083] Begrepet "karbocyklus" eller "karbocyklisk" eller "karbocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "cykloalkyl"), delvis mettet (f.eks. "cykloalkenyl" eller "cykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "aryl") ringsystem som inneholder null heteroatomringatomer. "Ringatomer" eller "ringelementer" er atomene som er bundet sammen for å danne ringen eller ringene. Et karbocyklyl kan, uten begrensning, være én enkelt ring, to kondenserte ringer eller broforsynte eller spiroringer. Et substituert karbocyklyl kan ha enten cis- eller trans-geometri. Representative eksempler på karbocyklylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, syklopentadienyl, sykloheksadienyl, adamantyl, decahydronaftalenyl, oktahydroindenyl, sykloheksenyl, fenyl, naftyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, indenyl, isoindenyl, dekalinyl og norpinanyl. En karbocyklusgruppe kan være bundet til hovedmolekylenheten via hvilket som helst substituerbare karbonringatom. Når en karbocyklusgruppe er en toverdig enhet som binder sammen to andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som A i formel I), kan karbocyklusgruppen være bundet til de øvrige to elementer via hvilke som helst to substituerbare ringatomer. Likeledes, når en karbocyklusgruppe er en treverdig enhet som binder sammen tre andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som X i formel I), kan karbocyklusgruppen være bundet til de tre andre elementer via hvilke som helst tre substituerbare ringatomer.

[0084] Begrepet "karbocyklylalkyl" viser til en karbocyklylgruppe festet på hovedmolekylenheten via en alkylengruppe. For eksempel viser $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-karbocyklyl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ til en $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-karbocyklylgruppe}$ festet på hovedmolekylenheten via $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylen}$.

[0085] Begrepet "cykloalkenyl" viser til en ikke-aromatisk, delvis umettet karbocyklylenhet som har null heteroatomringelementer. Representative eksempler på sykloalkenylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, syklobutenyl, syklopentenyl, sykloheksenyl og oktahydronaftalenyl.

[0086] Begrepet "cykloalkyl" viser til en mettet karbocyklylgruppe som inneholder null heteroatomringelementer. Ikke-begrensede eksempler på sykloalkyler omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, dekalinyl og norpinanyl.

[0087] Prefikset "halo" angir at substituenten som prefikset er bundet til, er substituert med ett eller flere uavhengig valgte halogenradikaler. For eksempel betyr " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-haloalkyl}$ " en $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylsubstituent}$ hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet med uavhengig valgte halogenradikaler. Ikke-begrensede eksempler på $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-haloalkyl}$ omfatter klormetyl, 1-brometyl, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl og 1,1,1-trifluoretyl. Det vil være underforstått at hvis en substituent er substituert med flere enn ett halogenradikal, kan disse halogenradikaler være like eller forskjellige (hvis intet annet er nevnt).

[0088] Begrepet "heterocyklus" eller "heterocyklo" eller "heterocyklyl" viser til et mettet (f.eks. "heterocykloalkyl"), delvis umettet (f.eks. "heterocykloalkenyl" eller "heterocykloalkynyl") eller fullstendig umettet (f.eks. "heteroaryl") ringsystem hvor minst ett av ringatomene er et heteroatom (dvs. nitrogen, oksygen eller svovel), hvor de øvrige ringatomene er uavhengig valgt fra gruppen omfattende karbon, nitrogen, oksygen og svovel. En heterocyklus kan, uten begrensning, være én enkelt ring, to kondenserte ringer, eller broforsynte eller spiroringer. En heterocyklusgruppe kan være bundet til hovedmolekylenheten via hvilket eller hvilke som helst

substituerbare karbon- eller nitrogenatomer i gruppen. Når en heterocyklusgruppe er en toverdig enhet som binder sammen to andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som A i formel I), kan heterocyklusgruppen være bundet til de to øvrige elementer via hvilke som helst to substituerbare ringatomer. Likeledes, når en heterocyklusgruppe er en treverdig enhet som binder sammen tre andre elementer i en avbildet kjemisk struktur (så som X i formel I), kan heterocyklusgruppen være bundet til de tre øvrige elementer via hvilke som helst tre substituerbare ringatomer.

[0089] Et heterocyklyl kan uten begrensning være en monocyklus som inneholder én enkelt ring. Ikke-begrensede eksempler på monocykluser omfatter furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, ditiolyl, oksatiolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tiazolinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, isotiazolidinyl, tiodiazolyl, oksatiazolyl, oksadiazolyl (medregnet 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl (også kjent som "azoksimyl"), 1,2,5-oksadiazolyl (også kjent som "furazanyl") og 1,3,4-oksadiazolyl), oksatriazolyl (medregnet 1,2,3,4-oksatriazolyl og 1,2,3,5-oksatriazolyl), dioksazolyl (medregnet 1,2,3-dioksazolyl, 1,2,4-dioksazolyl, 1,3,2-dioksazolyl og 1,3,4-dioksazolyl), oksatiolanyl, pyranyl (medregnet 1,2-pyranyl og 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl, piperidinyl, diazinyl (medregnet pyridazinyl (også kjent som "1,2-diazinyl"), pyrimidinyl (også kjent som "1,3-diazinyl"), og pyrazinyl (også kjent som "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (medregnet s-triazinyl (også kjent som "1,3,5-triazinyl"), as-triazinyl (også kjent som 1,2,4-triazinyl) og v-triazinyl (også kjent som "1,2,3-triazinyl"), oksazinyl (medregnet 1,2,3-oksazinyl, 1,3,2-oksazinyl, 1,3,6-oksazinyl (også kjent som "pentoksazolyl"), 1,2,6-oksazinyl og 1,4-oksazinyl), isoksazinyl (medregnet o-isoksazinyl og p-isoksazinyl), oksazolidinyl, isoksazolidinyl, oksatiazinyl (medregnet 1,2,5-oksatiazinyl eller 1,2,6-oksatiazinyl), oksadiazinyl (medregnet 1,4,2-oksadiazinyl og 1,3,5,2-oksadiazinyl), morfolinyl, azepinyl, oksepinyl, tiepinyl, tiomorfolinyl og diazepinyl.

[0090] Et heterocyklyl kan også, uten begrensning, være en bicyklus som inneholder to kondenserte ringer, så som for eksempel, naftyridinyl (medregnet [1,8]naftyridinyl og [1,6]-naftyridinyl), tiazolpyrimidinyl, tienopyrimidinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, indolizinyl, pyrindinyl, pyranopyrrolyl, 4H-kinolizinyl, purinyl, pyridopyridinyl (medregnet pyrido[3,4-b]pyridinyl, pyrido[3,2-b]pyridinyl og pyrido[4,3-b]-pyridinyl), pyridopyrimidin og pteridinyl. Andre ikke-begrensede eksempler på heterocykluser med kondenserte ringer omfatter benzo-kondenserte heterocyklyler, så som indolyl, isoindolyl, indoleninyl (også kjent som "pseudoindolyl"), isoindazolyl (også kjent som "benzpyrazolyl" eller indazolyl), benzazinyl (medregnet kinolinyl (også kjent som "1-benzazinyl") og isokinolinyl (også kjent som "2-benzazinyl")), benzimidazolyl, ftalazinyl, kinoksalinyl, benzodiazinyl (medregnet cinnolinyl (også kjent som "1,2-benzodiazinyl") og kinazoliny (også kjent som "1,3-benzodiazinyl")), benzopyranyl (medregnet "kromenyl" og "isokromenyl"), benzotiopyranyl (også kjent som "tiokromenyl"), benzoksazolyl, indoksazinyl (også kjent som "benzisoksazolyl"), antranilyl, benzodioksolyl, benzodioksanyl, benzoksadiazolyl, benzofuranyl (også kjent som "kumaronyl"), isobenzofuranyl, benzotienyl (også kjent som "benzotiofenyl", "tionaftenyl" og "benzotiofuranyl"), isobenzotienyl (også kjent som "isobenzotiofenyl", "isotionaftenyl" og "isobenzotiofuranyl"), benzotiazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolyl, benzotiadiazolyl, benzinidazolyl, benzotriazolyl, benzoksazinyl (medregnet 1,3,2-benzoksazinyl, 1,4,2-benzoksazinyl, 2,3,1-benzoksazinyl og 3,1,4-benzoksazinyl), benzisoksazinyl (medregnet 1,2-benzisoksazinyl og 1,4-benzisoksazinyl) og tetrahydroisokinolinyl.

[0091] Et heterocyklyl kan også, uten begrensning, være et spiroringsystem, så som for eksempel 1,4-dioksa-8-aza-spiro[4.5]dekanyl.

[0092] Et heterocyklyl kan omfatte ett eller flere svovelatomer som ringelementer; og i noen tilfeller er svovelatomet eller -atomene oksidert til SO eller SO₂. Nitrogenheteroatomet(ene) i et heterocyklyl kan valgfritt være kvaternisert, og kan valgfritt være oksidert til N-oksid. I tillegg kan nitrogenheteroatomet(ene) valgfritt være N-beskyttet.

[0093]  i en kjemisk formel viser til en enkelt- eller dobbeltbinding.

[0094] Begrepet "farmasøytisk akseptabel" brukes som adjektiv for å angi at substantivet som modifiseres, er egnet for anvendelse som et farmasøytisk produkt eller som en del av et farmasøytisk produkt.

[0095] Begrepet "terapeutisk virksom mengde" viser til den samlede mengde av hver aktive substans som er tilstrekkelig for å oppvise en betydningsfull fordel for pasienten, for eksempel en reduksjon av den virale belastning.

[0096] Begrepet "prodroge" viser til derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som har kjemisk eller metabolsk spaltbare grupper og som ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser blir til forbindelsene ifølge oppfinnelsen som er farmasøytisk aktive *in vivo*. En prodroge av en forbindelse kan dannes på konvensjonell måte ved omsetning av en funksjonell gruppe av forbindelsen (så som en amino-, hydrokso- eller karboksygruppe). Prodroger har ofte fordeler hva angår løselighet, vevkompatibilitet eller sinket frigivning i pattedyr (se Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodroger omfatter syrederivater som er kjent for personer som praktiserer innen faget, så som for eksempel estere fremstilt ved omsetning av den sure opphavsforbindelse med en egnet alkohol, eller amider fremstilt ved omsetning av den sure opphavsforbindelse med et egnet amin. Eksempler på prodroger omfatter, men er ikke begrenset til, acetat, formiat, benzoat eller andre acylerte derivater av alkohol eller amin-funksjonelle grupper innen forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0097] Begrepet "solvat" viser til en fysisk forbindelse mellom en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og ett eller flere løsemiddelmolekyler, være seg organisk eller uorganisk. Denne fysiske forbindelsen omfatter ofte hydrogenbinding. I visse tilfeller vil solvatet kunne isoleres, for eksempel når ett eller flere løsemiddelmolekyler innlemmes i krystallgitteret av det krystallinske faste stoff. "Solvat" omfatter både solvater i oppløsningsfase og slike som kan isoleres. Eksempler på solvater omfatter, men er ikke begrenset til, hydrater, etanolater og metanolater.

[0098] Begrepet "N-beskyttende gruppe" eller "N-beskyttet" viser til grupper som har evnen til å beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner. Vanlig brukte N-beskyttende grupper beskrives i Greene og Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3. utg., John Wiley & Sons, NY (1999)). Ikke-begrensede eksempler på N-beskyttende grupper omfatter acylgrupper så som formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, t-butylacetyl, 2-kloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trikloracetyl, ftalyl, o-nitrofenoksyacetyl, benzoyl, 4-klorbenzoyl, 4-brombenzoyl eller 4-nitrobenzoyl; sulfonfylgrupper så som benzensulfonfyl eller p-toluensulfonfyl; sulfenylgrupper så som fenylsulfenyl (fenyl-S-) eller trifenylmetylsulfenyl (trityl-S-); sulfinylgrupper så som p-metylfenylsulfinyl (p-metylfenyl-S(O)-) eller t-butylsulfinyl (t-Bu-S(O)-); karbamatdannende grupper så som benzyloksykarbonyl, p-klorbenzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, 2-nitrobenzyloksykarbonyl, p-brombenzyloksykarbonyl, 3,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 2,4-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 4-metoksybenzyloksykarbonyl, 2-nitro-4,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, 3,4,5-trimetoksybenzyloksykarbonyl, 1-(p-bifenyl)-1-metyletoksykarbonyl, dimetyl-3,5-dimetoksybenzyloksykarbonyl, benzhydryloksykarbonyl, t-

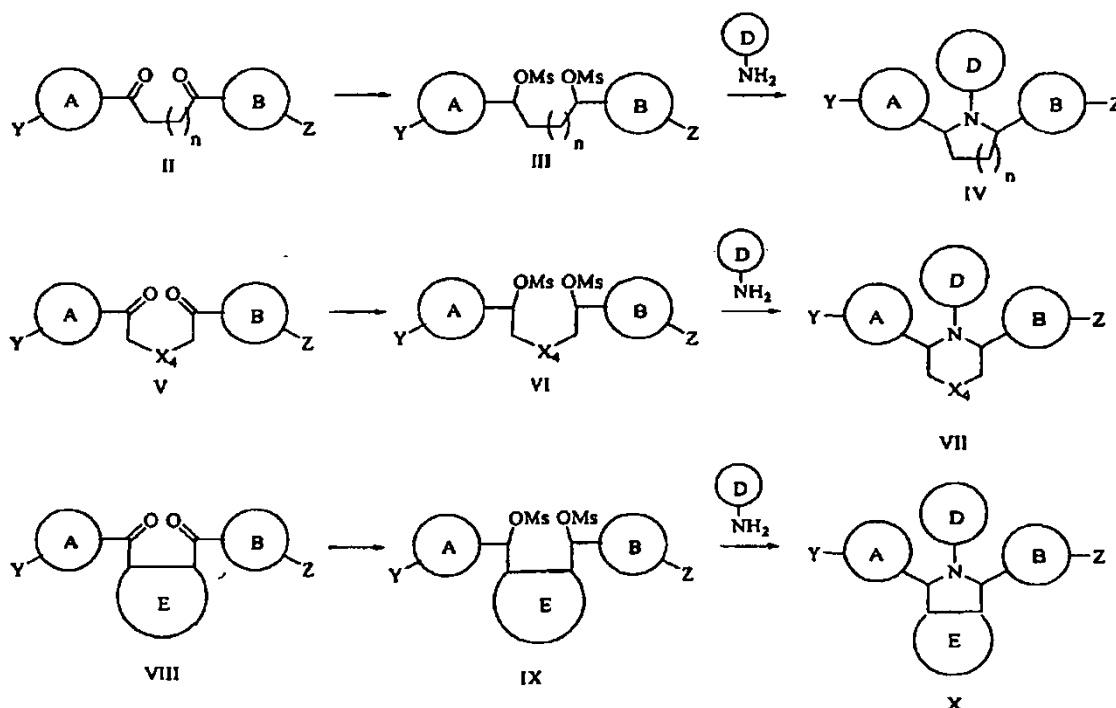
butyloksykarbonyl, diisopropylmetoksykarbonyl, isopropyloksykarbonyl, etoksykarbonyl, metoksykarbonyl, allyloksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, fenoksykarbonyl, 4-nitrofenoksykarbonyl, cyklopentyloksykarbonyl, adamantyloksykarbonyl, cykloheksyloksykarbonyl eller fenylioksykarbonyl; alkylgrupper så som benzyl, p-metoksybenzyl, trifenylmetyl eller benzyloksymetyl; p-metoksyfenyl; og silylgrupper så som trimetylsilyl. Foretrukne N-beskyttende grupper omfatter formyl, acetyl, benzyl, pivaloyl, t-butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, t-butyloksykarbonyl (Boc) og benzyloksykarbonyl (Cbz).

[0099] De følgende reaksjonsskjemaer vedrører oppfinnelsen kun i den utstrekning at de danner forbindelser ifølge oppfinnelsen i henhold til beskrivelsen ovenfor og de vedlagte krav.

Reaksjonsskjemaene omfatter også prosedyrer for fremstilling av eksempler på forbindelser som ikke faller innen rammen for oppfinnelsen.

[0100] Forbindelsene som beskrives heri, medregnet dem ifølge foreliggende oppfinnelse, kan fremstilles ved bruk av diverse metoder. Som et ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene fremstilles i henhold til skjema I utgående fra forbindelser med formel II (f.eks. $n = 0$ til 8), formel V (X_4 kan for eksempel være O eller NR_A , hvor R_A har betydningen angitt ovenfor og fortrinnsvis er H eller R_E som definert ovenfor så som C_1 - C_6 -alkyl, 3- til 12-leddet karbocyklus eller heterocyklus, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R'_S)$, $-SO_2N(R_S R'_S)$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-S(O)N(R_S R'_S)$, eller en egnet beskyttende gruppe så som Boc eller Fmoc), eller formel VIII (E kan for eksempel være 3- til 7-leddet karbocyklus eller heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A), hvor A, B, D, Y, Z og R_A har betydningene angitt ovenfor.

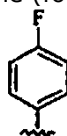
[0101] 1,4-Diketonene II, V og VIII kan reduseres til 1,4-dioler ved bruk av fremgangsmåtene som skal beskrives i det følgende, og de dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler kan omvandles til dimesylatene III, VI eller IX, eller alternativt til ditriflater, ditosylater eller dihalogenider ved bruk av fremgangsmåtene som skal beskrives i det følgende. Dimesylatene III, VI og IX, ditriflater, ditosylater eller dihalogenider kan omsettes med et amin, medregnet, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under betingelsene som skal beskrives i det følgende, for å gi produktene. L_1 og L_2 kan lett innføres i formel II, V og VIII, slik en fagperson vil forstå i lys av foreliggende beskrivelse. Likeledes kan $D-L_3-NH_2$ brukes i stedet for $D-NH_2$, slik en fagperson vil innse.



Skjema I

[0102] Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene som beskrives heri fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema II. 1,4-diketonne så som formel IV kan fremstilles ved bruk av kjente metoder (se Nevar et al., Syntese: 1259-1262 (2000), så som omsetning av α -bromketoner så som formel II med metylketoner så som formel III i nærvær av en egnet Lewis-syre så som ZnCl_2 eller $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. 1,4-Diketonne IV kan reduseres til 1,4-dioler så som V ved innvirkning av NaBH_4 , LiAlH_4 eller DIBAL. Alternativt kan enantioselektiv reduksjon av 1,4-diketoner så som formel IV oppnås analogt med rapporterte metoder (se Chong et al., Tetrahedron: Asymmetry 6:409-418 (1995), Li et al., Tetrahedron 63:8046-8053 (2007), Aldous et al., Tetrahedron: Asymmetry 11:2455-2462 (2000), Masui et al., Synlett:273-274 (1997), Jing et al., Adv. Synth. Catal. 347:1193-1197 (2005), Sato et al., Synthesis: 1434-1438 (2004)), så som reduksjon med (-)- eller (+)-diisopinokamfeylchlorboran (DIP-klorid), med boran og en oksazaborlidinkatalysator eller med asymmetrisk hydrogenering i nærvær av en egnet ruthenium (II)-katalysator, så som $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-BINAP}\}\{(\text{R},\text{R})\text{-DPEN}\}]$ (BINAP=2,2'-bis(diarylfosfino)-1,1'-binaftyl; DPEN=1,2-difenyletylendiamin). De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omsettes med metansulfonylchlorid for å gi dimesylatet med formel VI. Alternativt kan formel V omvandles til et ditriflat eller ditosylat ved innvirkning av p-toluensulfonylchlorid eller triflinsyreanhydrid, eller til et dihalogenid så som et dibromid eller diklorid ved innvirkning av PPh_3 i nærvær av CCl_4 eller CBr_4 , eller ved innvirkning av SOCl_2 , POCl_3 eller PBr_3 . Dimesylatet, ditriflatt, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin, så som 4-fluoranilin (slik som det vises som illustrasjon på skjema II), med eller uten et koløsemiddel så som DMF ved romtemperatur til 100°C , for å gi pyrrolidinene så som formel VII. I tillegg til 4-fluoranilin, kan alternative aminer omsettes med dimesylatet med formel VI, omfattende, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin. Dinitro med formel VII kan reduseres til diamino med formel VIII ved bruk av Fe i nærvær av NH_4Cl , HCl eller eddiksyrer, eller ved behandling med et hydridereduserende middel, så som natriumborhydrid (med eller uten

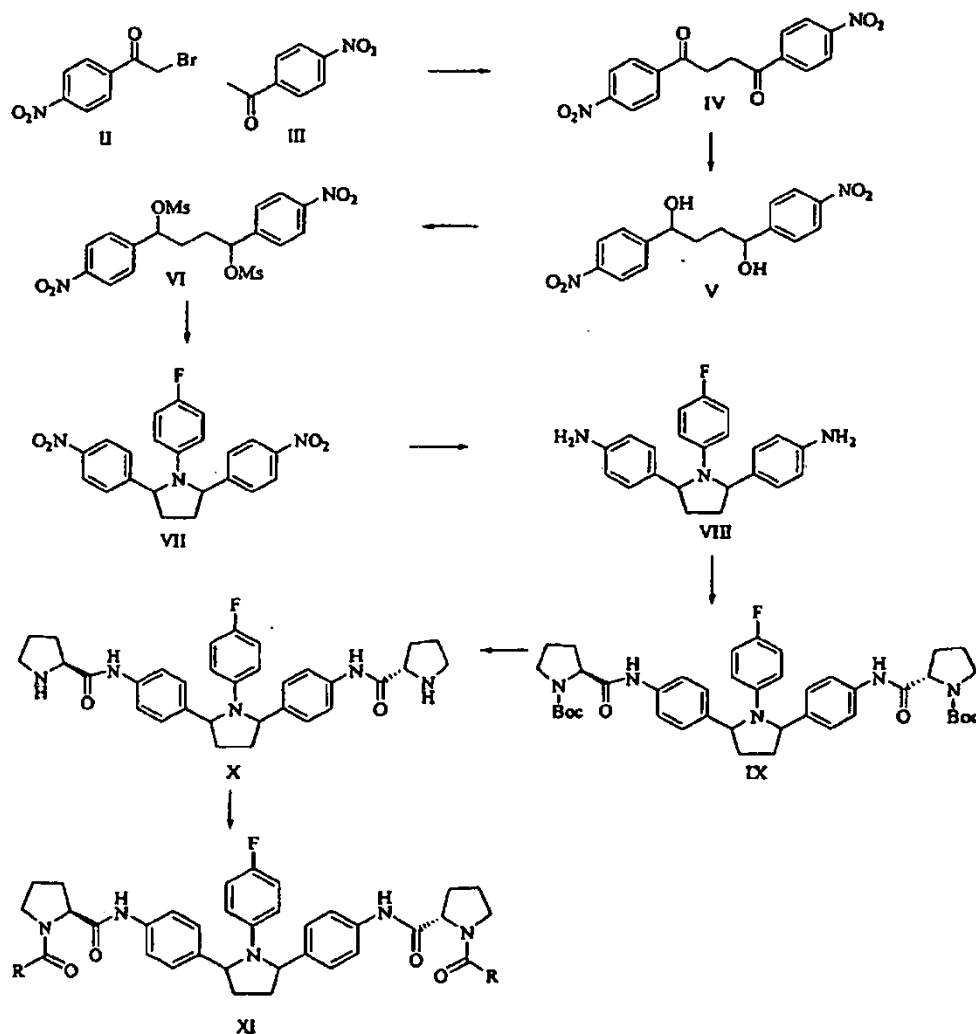
tilsetning av et overgangsmetallsalt, så som BiCl_3 , SbCl_3 , NiCl_2 , Cu_2Cl_2 eller CoCl_2) i et løsemiddel så som etanol eller THF. Alternativt kan formel VII reduseres til produktet med formel VIII ved hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinkatalysator eller Raney-nikkel. Diaminet med formel VIII kan omsettes med en egnet beskyttet prolinsyre (Boc vises, selv om dette kan erstattes med Cbz, Troc eller Fmoc) i nærvær av et peptidkoblende reagensmiddel, så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin, for å gi formel IX. Fjerning av Boc-beskyttelsesgruppene for å gi X kan oppnås ved behandling med en syre, så som TFA-, HCl- eller maursyre. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved kobling med formel X med en valgfri syre ved bruk av standard peptidkoblende reagensmidler og betingelser som ble beskrevet ovenfor. Alternativt kan diaminet VIII omsettes med et N-substituert prolin i nærvær av et peptidkoblende reagensmiddel så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T_3P eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin, for å direkte gi produktforbindelsene (formel XI).



i hver formel på skjema II kan erstattes med



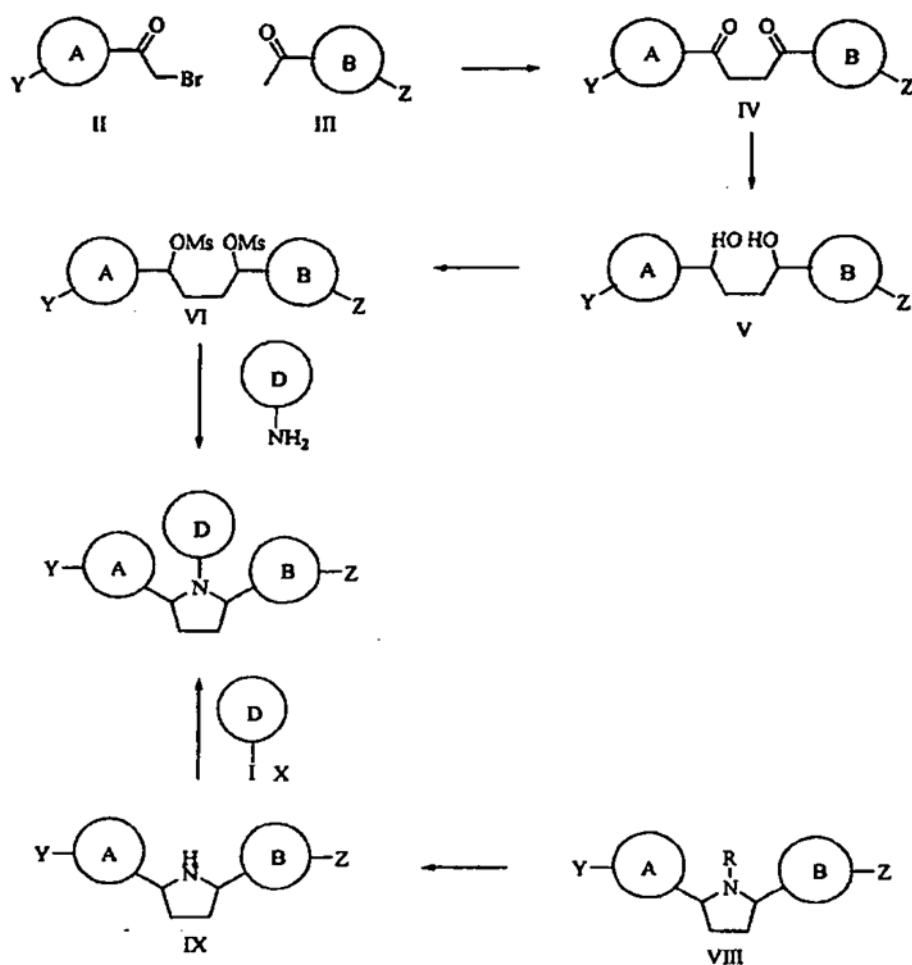
hvor D har ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til prosessen som beskrives på skjema II (medregnet å fremstille forbindelse XI direkte fra forbindelse VIII).



Skjema II

[0103] Som enda et ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene som beskrives heri fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema III, hvor A, B, D, Y og Z har betydningene angitt ovenfor, ved bruk av lignende betingelser som hva som ble beskrevet ovenfor for fremstillingen av IV på skjema II. På lignende måte kan de dannede 1,4-diketoner IV reduseres til 1,4-dioler V ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema II. De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omvandles til dimesylatet VI eller alternativt til et ditriflat, ditosylat eller dihalogenid ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor. Dimesylatet VI, ditriflatt, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin, omfattende, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under de ovenfor beskrevne betingelser for å gi forbindelsene. Alternativt kan forbindelser så som VIII, hvor R er en gruppe så som allyl, 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, behandles med reagensmidler som er nyttige for fjerning av R-gruppen (rhodium-katalysator så som $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ for R = allyl, behandling med en syre så som TFA eller HCl for R = 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, hydrogenolyse med en Pd-katalysator for R = substituert benzyl) for å generere forbindelser så som IX. Aminet IX kan omsettes med et arylhalogenid eller triflat så som X (jodid vist som illustrasjon) ved bruk av Buchwald-Hartwig-reaksjon i nærvær av en palladiumkatalysator (så som $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ eller $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) og en fosfinligand (så som trifenyfosfin eller XantPhos) og en base (så

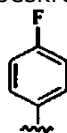
som natriumbis(trimetylsilyl)amid, kalium-tert-butoksid eller K_3PO_4) for å gi produktene. Alternativt kan forbindelsene erholdes ved omsetning av IX med et aldehyd eller keton ved reduktiv aminering i nærvær av et hydridreduserende middel, så som natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid (med eller uten tilsetning av en syre, så som eddiksyre) i et løsemiddel så som etanol, toluen, THF eller diklormetan. Alternativt kan den reduktive aminering utføres ved anvendelse av hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinkatalysator eller Raney-nikkel. Alternativt kan aminet IX reagere med elektrofile reagensmidler, så som alkylhalogenider, eller med arylelektrofiler (egnet er elektronefisiente aryl- og heteroarylhalogenider og triflater) via nukleofile aromatiske substitusjonsreaksjoner for å gi sluttforbindelsene.



R = allyl eller substituert benzyl

[0104] Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene fremstilles utgående fra forbindelser med formel II og formel III slik som det vises på skjema IV, hvor X_5 i formel II og formel III representerer et halogen (f.eks. Cl, Br eller F) eller en nitrogruppe. 1,4-Diketonene så som IV kan fremstilles ved bruk av kjente metoder som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av IV for skjema II. 1,4-Diketonene IV kan reduseres til 1,4-dioler så som V ved innvirkning av $NaBH_4$, $LiAlH_4$ eller DIBAL. Alternativt kan enantioselektiv reduksjon av 1,4-diketon så som IV oppnås ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av V for skjema II. De dannede racemiske, enantiomert anrikede eller meso-1,4-dioler V kan omsettes med metansulfonylchlorid for å gi dimesylatet VI. Alternativt kan V omvandles til et ditriflat eller ditosylat ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema II. Dimesylatet, ditriflatet, ditosylatet eller dihalogenidet kan omsettes med et amin omfattende, men ikke

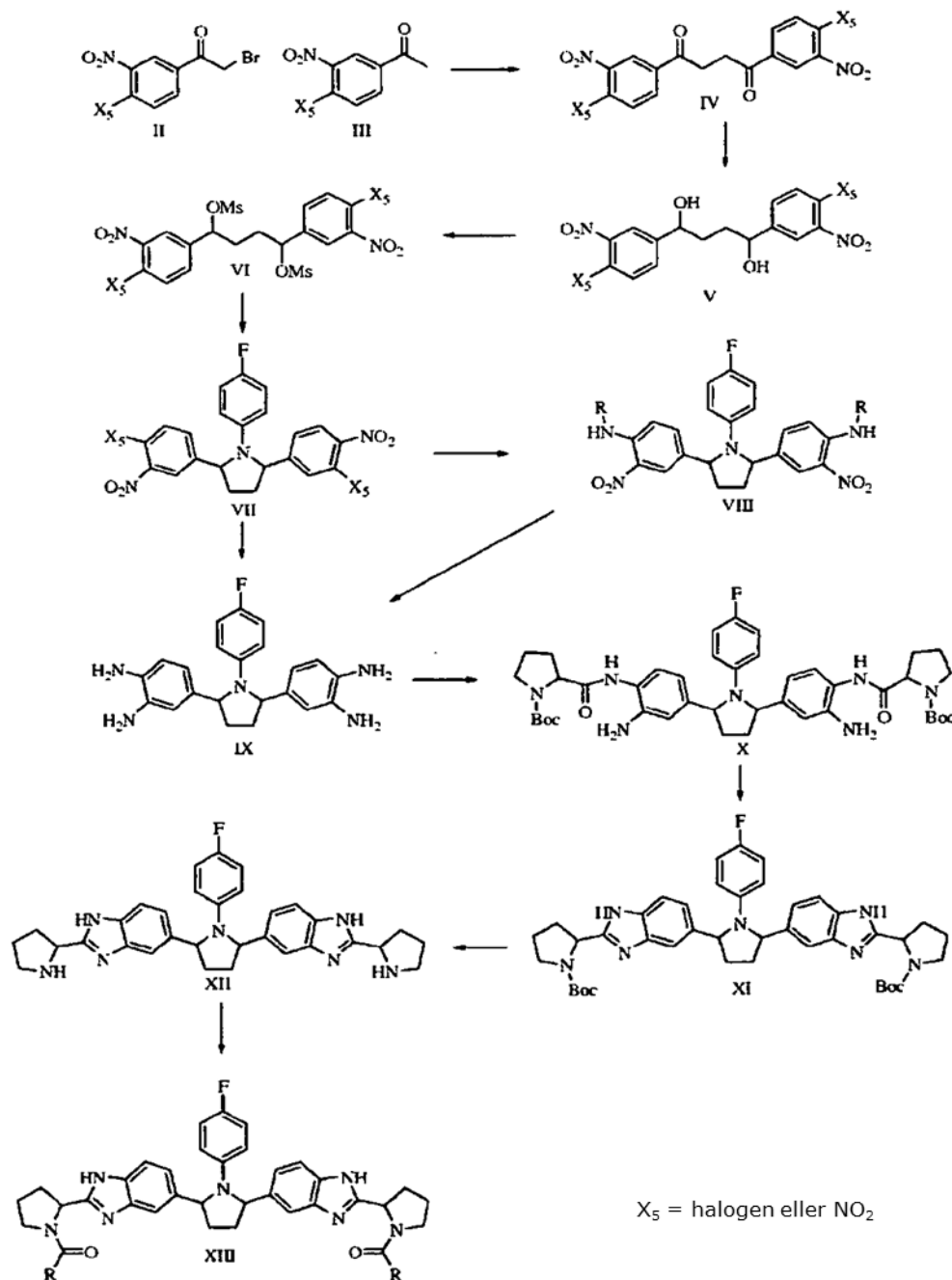
begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin for å gi VII. Når X_5 i formel VII er nitro, kan nitrogruppene reduseres til tetraaminoproduktet IX ved bruk av Fe i nærvær av NH_4Cl , HCl eller eddiksyre, eller med et hydridreduserende middel, så som natriumborhydrid (med eller uten tilsetning av et overgangsmetallsalt, så som $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2 eller $CoCl_2$) i et løsemiddel så som etanol eller THF. Alternativt kan VII (X_5 = nitro) reduseres til produktet IX ved hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator, så som en palladium- eller platinkatalysator eller Raney-nikkel. Alternativt kan forbindelser VII hvor X_5 = halogen omsettes med ammoniakk ($R = H$) eller et amin som bærer en egnet beskyttendegruppe (R = substituert benzyl så som 4-metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl eller $R = allyl$). De dannede produkter VIII kan behandles med et reagensmiddel som er nyttig for fjerning av den R-beskyttende gruppe (rhodiumkatalysator så som $Rh(Ph_3P)_3Cl$ for $R = allyl$, behandling med en syre så som TFA eller HCl for $R = 4$ -metoksybenzyl eller 2,4-dimetoksybenzyl, hydrogenolyse med en Pd-katalysator for $R =$ substituert benzyl) for å gi produktet IX. Formel IX kan omsettes med en egnet beskyttet prolinsyre (Boc vises, selv om denne kan erstattes med Cbz, Troc eller Fmoc) i nærvær av et peptidkoblende reagensmiddel, så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase, så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin, for å gi X som en blanding av amidproduktene. Omvandling til benzimidazolforbindelsen XI kan oppnås ved å varme opp X i eddiksyre (50-100°C). Alternativt kan XI fremstilles ved omsetning av IX med et aldehyd, fulgt av behandling med en oksidant, så som $Cu(OAc)_2$ eller MnO_2 (se Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 16: 6965-6975 (2008)). Etter fjerning av Boc-beskyttelsesgruppene fra XI (oppnås ved behandling med en syre, så som TFA, HCl eller maursyre), kan forbindelsene fremstilles ved å koble det dannede diamin XII med en passende syre ved bruk av standard peptidkoblingsmidler og betingelsene som ble beskrevet ovenfor for skjema II.



i hver formel på skjema IV kan erstattes med

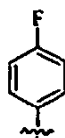


hvor D har ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til prosessen som beskrives på skjema IV.



Skjema IV

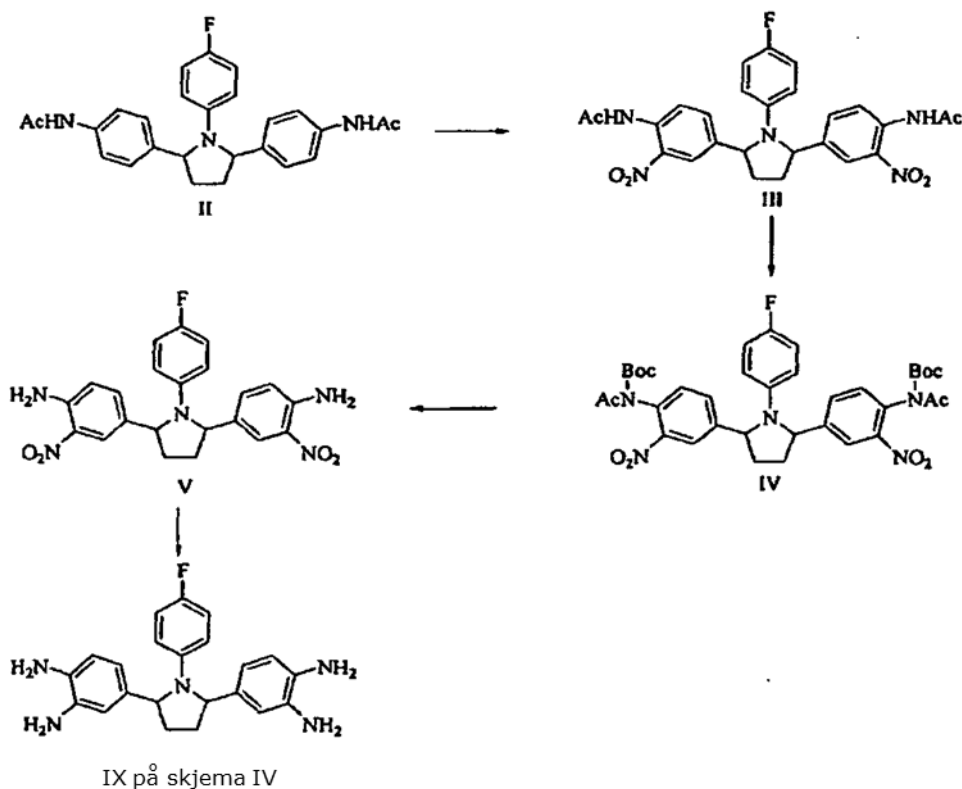
[0105] Alternativt kan IX på skjema IV fremstilles fra en forbindelse med formel II slik som det vises på skjema V. Forbindelse VIII fra skjema II kan behandles med et acyleringsmiddel så som acetylklorid eller eddiksyreanhydrid for å gi forbindelse II (skjema V). Nitring av forbindelse II for å gi III kan oppnås ved bruk av kjente metoder, så som behandling med salpetersyre eller kaliumnitrat i nærvær av en syre så som svovelsyre, eller behandling med NO₂BF₄. Fjerning av acetamid-beskyttelsesgruppen kan oppnås ved behandling med Boc-anhydrid i nærvær av DMAP for å gi IV, fulgt av en sekvensiell behandling av IV med hydroksid (så som NaOH, KOH eller LiOH) for å fjerne acetylgruppen, og en sterk syre så som TFA eller HCl for å fjerne Boc-beskyttelsesgruppen. Nitrogruppene i V kan reduseres til aminogrupper ved bruk av fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor for skjema IV.



i hver formel på skjema V kan erstattes med



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



Skjema V

10 **[0106]** Som enda et annet ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene fremstilles utgående fra forbindelser med formel II slik som det vises på skjema VI, hvor A, B, D, Y og Z har ovennevnte betydninger. En 1,4-diketonforbindelse med formel II (fremstilt slik som det beskrives på skjema III) kan omsettes med et amin, omfattende, men ikke begrenset til, anilin, 3,5-difluoranilin, 3,4-difluoranilin, 4-fluoranilin, 3-fluoranilin, 4-trifluormetylanilin, 4-kloranilin, heteroarylaminer, alkylaminer, cykloalkylaminer, substituerte benzylaminer eller allylamin, under syrekatalyserte betingelser, så som eddiksyre, TFA, maursyre eller HCl, for å gi sluttforbindelsene.



15

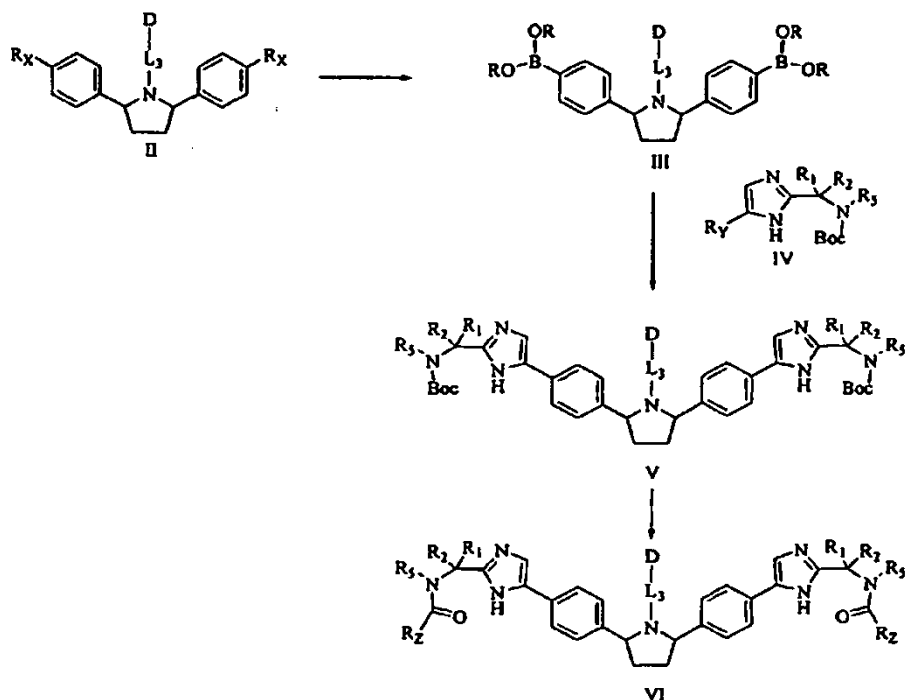
Skjema VI

[0107] Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene fremstilles fra en forbindelse med formel II slik som det vises på skjema VII. En forbindelse med formel II, hvor R_x er et halogen, så som brom, klor eller jod, eller et triflat eller et nonafat kan omvandles til en

borsyre eller ester så som formel III, hvor R er hydrogen, metyl, etyl eller en cyklisk pinakolater. For eksempel kan en forbindelse med formel II omvandles til en forbindelse med formel III ved behandling med pinakolboran i nærvær av en katalysator så som for eksempel tris-(dibenzylidineton)palladium(0), og en ligand så som for eksempel tri-t-butylfosfin, i løsemidler så som for eksempel tetrahydrofuran, dioksan eller toluen, ved temperaturer i området fra omgivelsestemperaturen til ca. 130°C. Alternativt kan forbindelse II omsettes med bis(pinakolato)-dibor i nærvær av en katalysator så som for eksempel Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, USA), diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)diklormetanaddukt eller palladiumacetat, i nærvær av en ligand så som for eksempel 2-dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl(XPhos), og en base så som for eksempel kaliumacetat, i løsemidler så som for eksempel toluen, dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid, ved temperaturer fra ca. 60 til ca. 130°C, for å gi forbindelse III. Alternativt kan en forbindelse med formel II omsettes med et organolitiumreagensmiddel, så som n-B₄Li, sec-B₄Li eller t-B₄Li, fulgt av omsetning med trimetylborat eller trietylborat, for å gi en forbindelse med formel III.

[0108] En forbindelse med formel III på skjema VII kan kobles med en forbindelse med formel IV, hvor R_Y er et halogen så som brom, klor eller jod, under Suzuki-koblingsbetingelser for å gi en forbindelse med formel V. Slike betingelser omfatter for eksempel anvendelse av en palladiumkatalysator så som for eksempel tris(dibenzylidineton)palladium(0), palladiumacetat, bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium eller diklor[1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)diklormetanaddukt; base så som for eksempel kaliumkarbonat, kaliumfosfat, kalium-t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat eller cesiumfluorid; og løsemiddel så som for eksempel toluen, etanol, vann eller tetrahydrofuran, eller blandinger derav oppvarmet til et temperaturområde fra ca. 40 til ca. 130°C.

[0109] Fjerning av Boc-beskyttelsesgrupper fra V kan oppnås ved behandling med en syre, så som TFA, HCl eller maursyre. Forbindelser så som VI kan fremstilles ved å koble de dannede aminoforbindelser med en passende syre ved bruk av standard peptidkoblingsmidler, så som EDAC/HOBT, PyBOP, HATU eller DEBPT, i et løsemiddel så som THF, DMF, diklormetan eller DMSO, med eller uten tilsetning av en aminbase så som Hunig's base, pyridin, 2,6-lutidin eller trietylamin. Hver R_Z er uavhengig -L_Y'-M'-R_D (f.eks.-L_Y-N(R_B")C(O)-L_S-R_E), og D, L₃, R₁, R₂, R₅, L_Y, R_B", L_S, R_E, L_Y', M' og R_D har de ovenfor angitte betydninger.



Skjema VII

[0110] Som et ytterligere ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene fremstilles i henhold til skjema VIII utgående fra forbindelsen med formel II, idet man først spalter diolen på

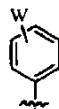
5 oksidativ måte fulgt av en påfølgende syrehydrolyse av acetonidet. Dette dialdehyd-mellomprodukt behandles deretter med et arylborat eller en arylborsyre (forbindelse IV hvor A og Y har ovenfor angitte betydninger, eller forbindelse VII) og anilin III (hvor W er R_M eller J, og R_M og J har de ovenfor angitte betydninger) hvilket fører til dannelse av henholdsvis formel V eller formel VIII.

Formel V kan derivatiseres ved å deprotonere hydroksylgruppene med en sterk base så som

10 natriumhydrid, butyllitium eller kaliumhydrid, fulgt av alkylering med R_S -halogen. Alternativt kan formel VIII deprotoneres med en sterk base (f.eks. natriumhydrid) og alkyleres med R_S -halogen også, fulgt av syrehydrolyse av fenol-beskyttelsesgruppene. Sulfonyleringen av fenolene med nonafluorbutylsulfonylfluorid i nærvær av et nøytraliserende middel så som kaliumkarbonat i et polart aprotisk løsemiddel så som DMF, fulgt av oppvarming, gir en forbindelse med formel IX.

15 Boratet med formel X fremstilles ved å varme opp formel IX med bis(pinakolato)dibor i nærvær av X-phos og en palladiumkatalysator, så som $Pd_2(dba)_3$, og en base så som kaliumacetat, i et organisk løsemiddel så som dioksan. Formel X derivatiseres ytterligere til sluttproduktet ved å varme opp et egnet substituert heteroarylhalogenid i nærvær av en palladiumkatalysator så som $PdCl_2(dppf)$ i nærvær av en base så som natriumkarbonat, i en blanding av toluen og etanol. R_S

20 har betydningen angitt ovenfor.

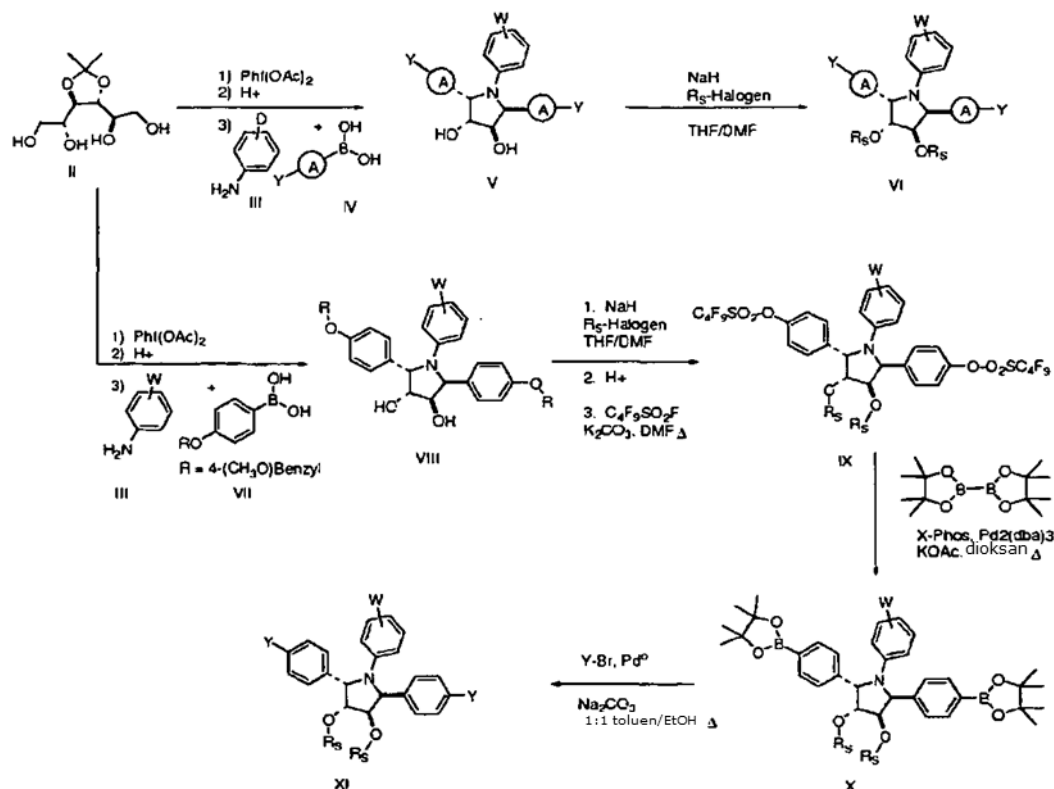


i hver formel på skjema VIII kan erstattes med



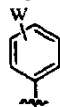
hvor D har ovennevnte betydning, og slike forbindelser kan lett fremstilles i henhold til

25 prosessen som beskrives på skjema VIII.



Skjema VIII

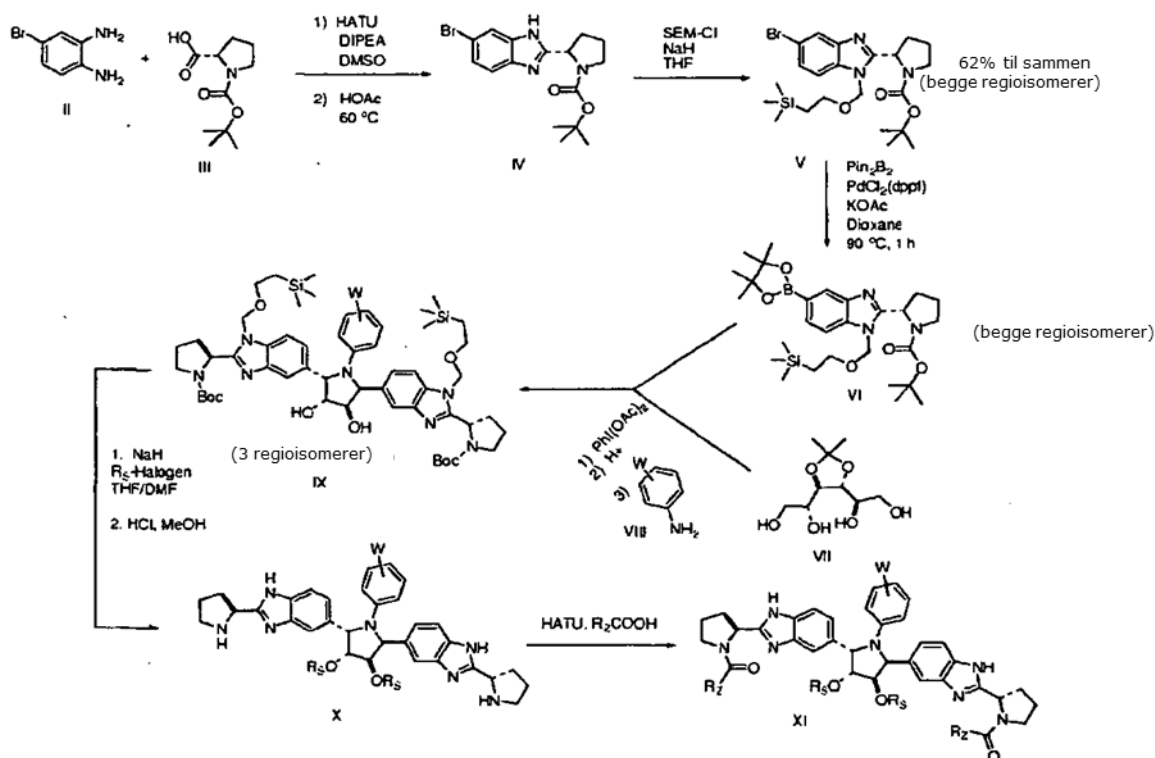
[0111] Som enda et ikke-begrensende eksempel kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til skjema IX utgående fra forbindelsene med formel II og formel III. Formel III-karboksytsyre aktiveres for kobling ved bruk av reagensmidler så som isobutylklorformiat, DCC, EDAC eller HATU i nærvær av en organisk base, så som diisopropyletylamin. Etter aktivering tilsettes dianilin med formel II til reaksjonsblandingen, med isolasjon av et amidmellomprodukt, som varmes opp i eddiksyre, fortrinnsvis ved 60°C, for å gi forbindelsen med formel IV. Benzimidazolen med formel IV behandles med SEM-Cl i nærvær av en base i et aprotisk løsemiddel så som THF, hvilket gir to beskyttede benzimidazol-regioisomerer V. Boratesterne VI fremstilles ved å varme opp formel V med bis(pinakolato)dibor i nærvær av en palladiumkatalysator, så som $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, X-Phos, og en base så som kaliumacetat, i et organisk løsemiddel så som dioksan. Oppvarming gir begge benzimidazol-regioisomerene VI. Diol VII spaltes på oksidativ måte, fulgt av en påfølgende syrehydrolyse av acetonidet. Dete dialdehydmellomprodukt behandles deretter med et arylborat VI og anilin VIII (hvor W er R_M eller J, og R_M og J har de ovenfor angitte betydninger), hvilket fører til dannelsen av de 3 benzimidazol-regioisomerer med formel IX. Formel X dannes ved å deprotonere hydroksylgruppene med en sterk base så som natriumhydrid, butyllitium eller kaliumhydrid, fulgt av alkylering med R_5 -halogen, fulgt av syrehydrolyse av pyrrolidin- og benzimidazol-beskyttelsesgruppene, fortrinnsvis ved behandling med en mineralsyre, så som saltsyre, i et alkoholsk løsemiddel så som metanol. Karboksytsyren $\text{R}_2\text{-COOH}$ aktiveres for kobling ved bruk av reagensmidler så som isobutylklorformiat, DCC, EDAC eller HATU, i nærvær av en organisk base, så som diisopropyletylamin. Etter aktivering tilsettes formel X til reaksjonsblandingen, med isolasjon av formel XI.



i hver formel på skjema IX kan erstattes med



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



Skjema IX

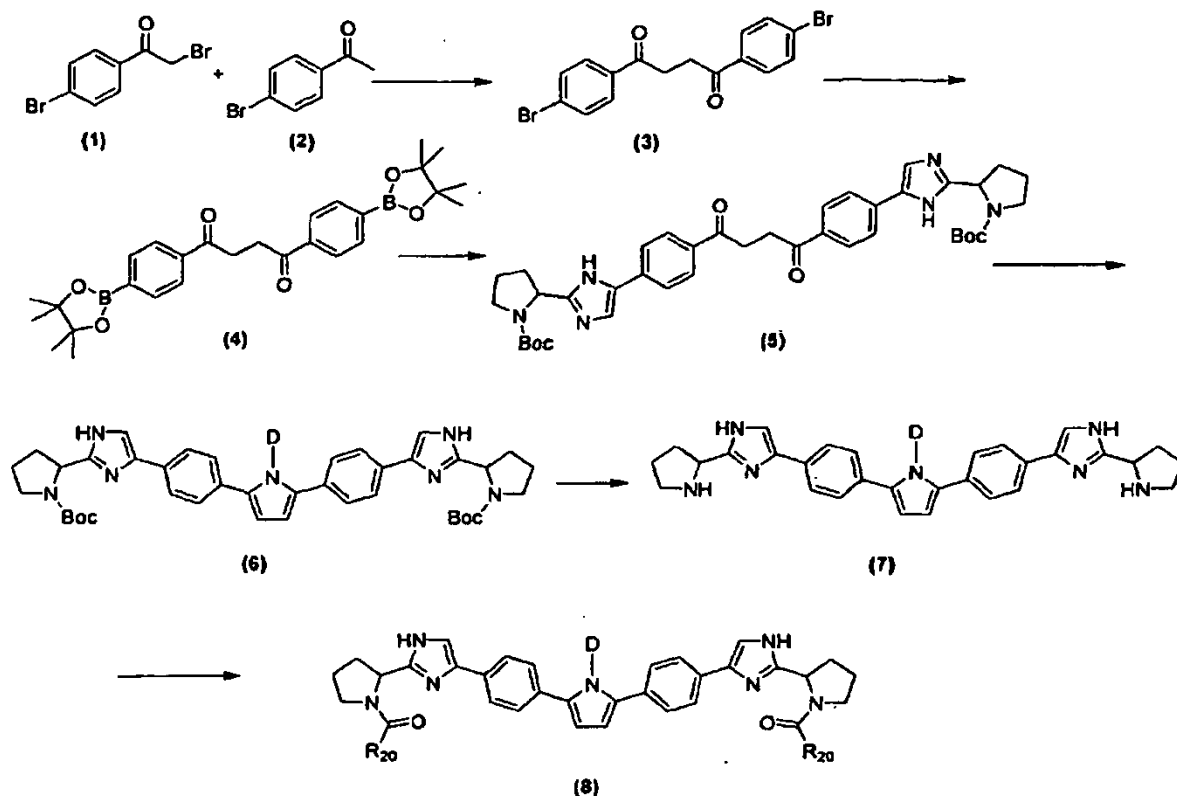
[0112] Forbindelser med den generelle formel (8), hvor R_{20} er $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema X.

Bromalkylketonet (I) kan omsettes med et arylalkylketon (2) ved bruk av Lewissyre-medierte betingelser, beskrevet ovenfor på skjema II, for å gi diaryldiketonet (3).

Diketonet (3) kan omvandles til bisboratet (4) ved omsetning med bis(pinakolato)diboran i nærvær av en base så som kaliumacetat, en katalysator så som $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, i et løsemiddel så som DMSO, dimetoksyetan eller dioksan, med oppvarming til mellom 60-100°C. Bisboratet (4) kan omvandles til mellomproduktet (5) ved Suzuki-reaksjon ved bruk av, på analog måte, Suzuki-betingelsene beskrevet på skjema VII.

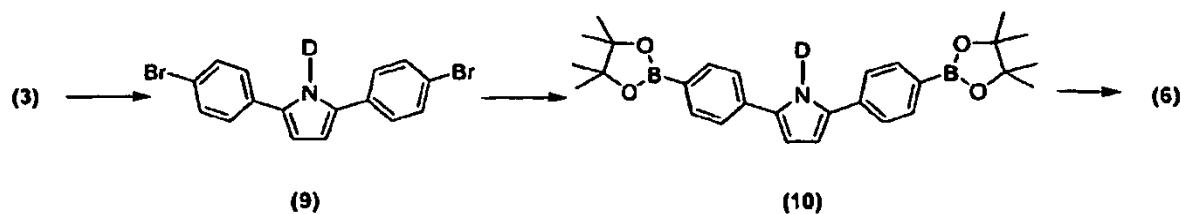
Mellomproduktet (5) kan omvandles til (6) ved omsetning med et amin $D-NH_2$ under analoge betingelser som hva som angis på skjema VI. For eksempel kan omsetning av (5) med $D-NH_2$ i nærvær av en syre så som, men ikke begrenset til, TFA, i et løsemiddel så som, men ikke begrenset til, toluen og med oppvarming til 110°C gi mellomprodukter med den generelle struktur (6).

Forbindelser (6) kan omvandles til forbindelser med de generelle formler (7) og deretter (8) ved bruk av, på analog måte, fremgangsmåtene vist på skjema VII.



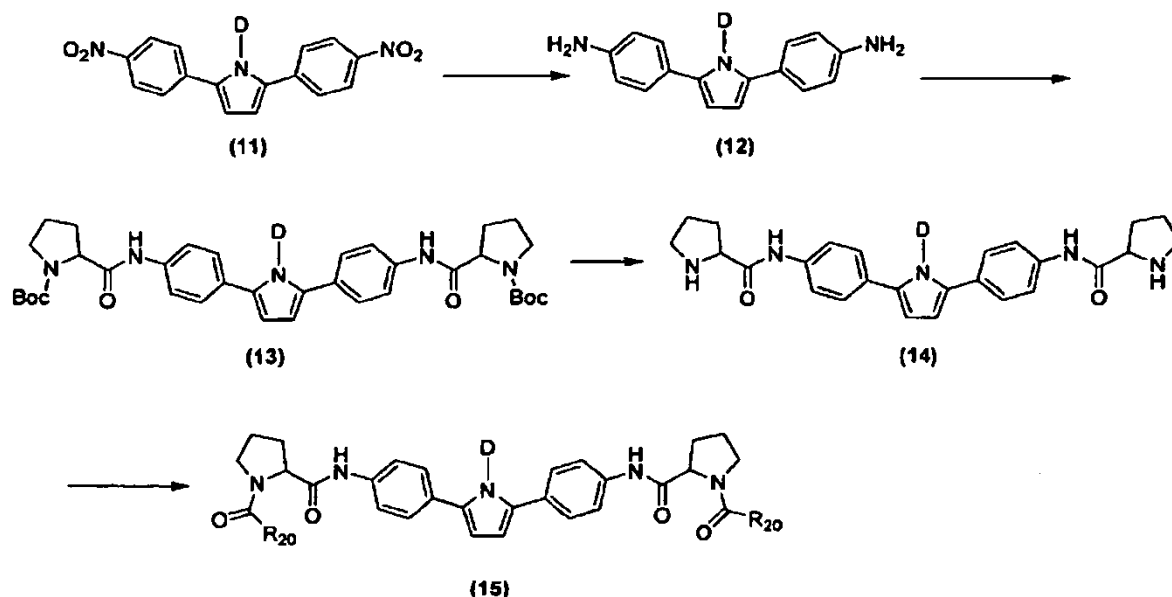
Skjema X

[0113] Mellomproduktene (6) kan også fremstilles ved bruk av ruten avbildet på skjema XI. Mellomproduktet (3) kan omsettes med et amin D-NH₂ ved bruk av, på analog måte, betingelsene vist på skjemaene VI og X for å gi mellomproduktene (9), som kan omvandles til (10) ved bruk av, analogt, betingelsene vist ovenfor på skjema X; og (10) kan på sin side omvandles til forbindelser (6) ved bruk av Suzuki-reaksjonsbetingelsene vist på skjema VII.



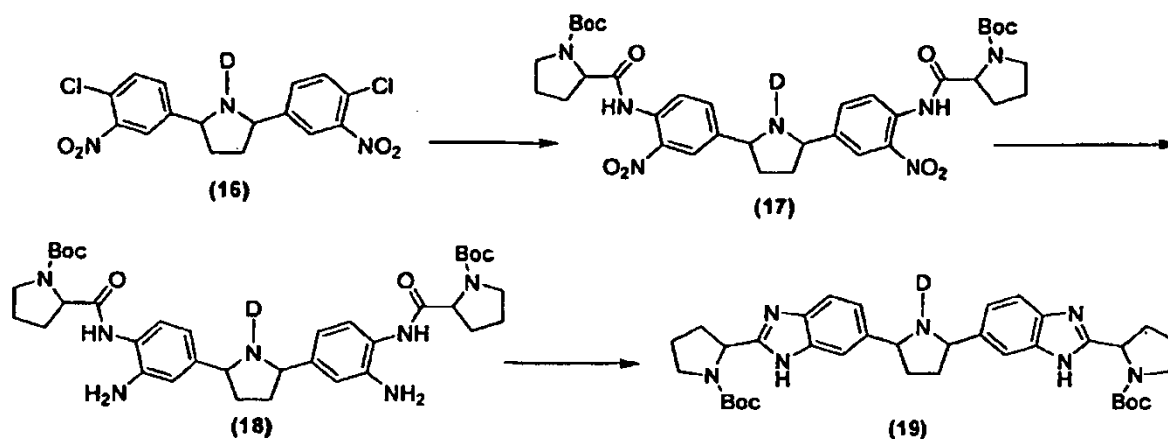
Skjema XI

[0114] Forbindelser med den generelle formel (15), hvor R₂₀ er -L_S'-M'-L_S"-R_D og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XII. Forbindelser (11) kan fremstilles i henhold til prosedyrene for å omvandle (3) to (9), ved bruk av de generelle betingelser vist på skjema VI, så som ved omsetning av et egnet nitrofenyldiketon med et amin D-NH₂ med oppvarming i eddiksyre til en temperatur rundt ca. 70°C. Forbindelsene (11) kan omvandles til (12) ved bruk av reduksjonsbetingelsene vist på skjema II. Forbindelser (12) kan omvandles sekvensielt til forbindelser med de generelle formler (13), (14) og (15) ved bruk av, på analog måte, fremgangsmåtene som ble beskrevet ovenfor på skjema II.



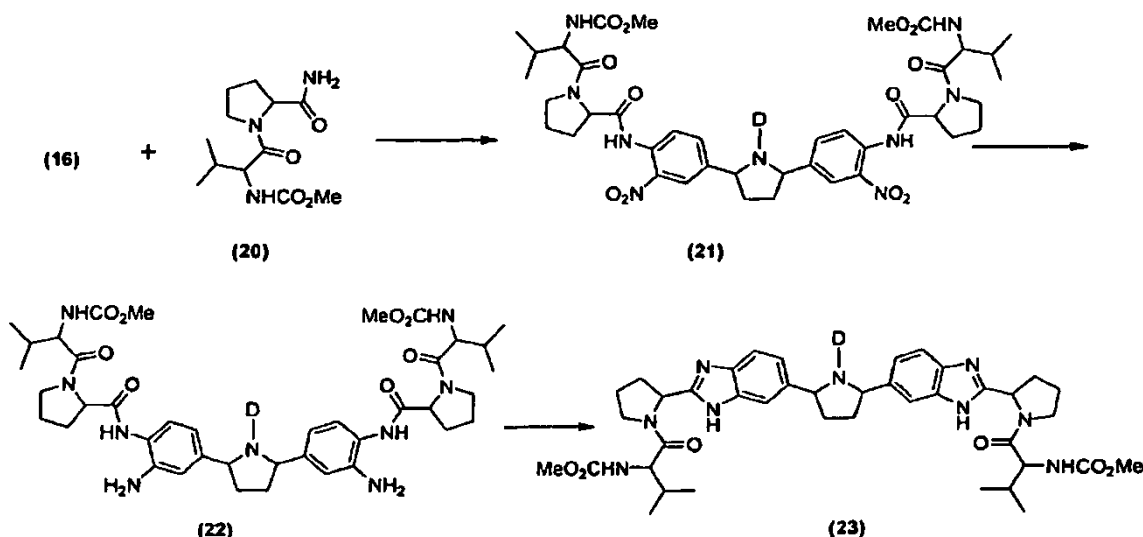
Skjema XII

[0115] Forbindelser med den generelle formel (19), hvor D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIII. Forbindelser med den generelle formel (16) kan omvandles til forbindelser med den generelle formel (17) ved bruk av en Buchwald-reaksjon med tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat. Denne Buchwald-reaksjon kan utføres i nærvær av en base (f.eks. cesiumkarbonat), en palladiumkatalysator (f.eks. tris-(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)), en fosfinligand (f.eks. 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylksanten) i et løsemiddel så som dioksan, med oppvarming til ca. 80-120°C. Mellomproduktet (17) kan reduseres til (18) og cycliseres til (19) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som ble vist generelt på skjema IV. Forbindelsene (19) kan omsettes videre slik som det vises på skjema IV, for å gi forbindelser ifølge oppfinnelsen.



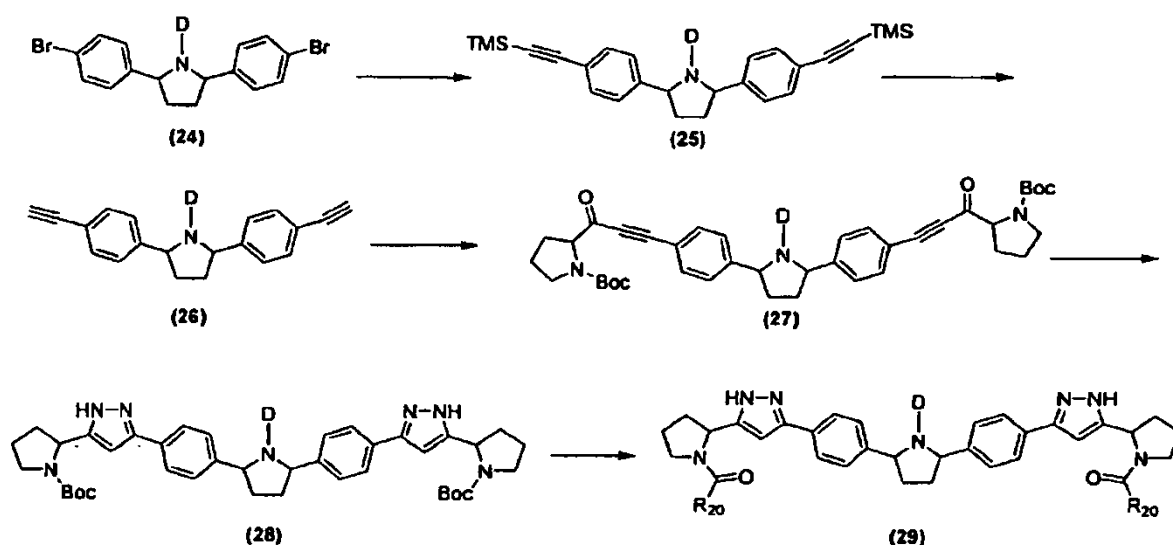
Skjema XIII

[0116] Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (23), hvor D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIV. Forbindelser (16) kan omsettes med forbindelse (20) ved bruk av en Buchwald-reaksjon slik som det beskrives generelt på skjema XIII, for å gi forbindelser (21). Forbindelser (21) kan reduseres til forbindelser (22) og cycliseres til (23) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som er beskrevet generelt på skjemaene ovenfor.



Skjema XIV

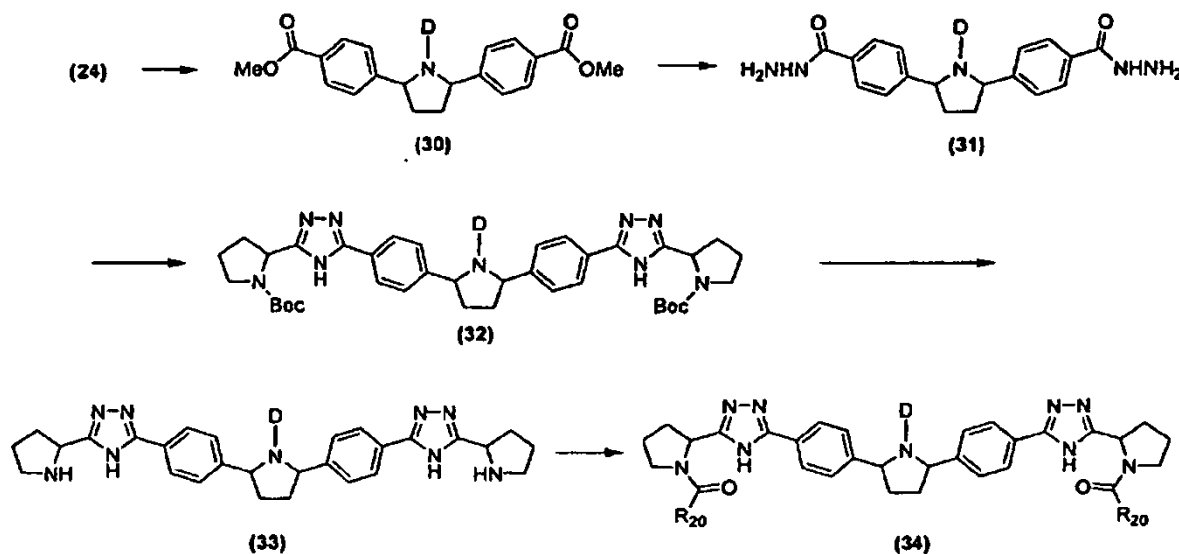
[0117] Forbindelser med den generelle formel (29), hvor R_{20} er $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XV. Forbindelser med formel (24) kan omvandles til forbindelser med formel (25) (Sonogashira-reaksjon) ved omsetning med trimetylsilylacetylen, en palladiumkatalysator (f.eks. bis(trifenylfosfin)palladium-(II)klorid), en kobberkatalysator (f.eks. kobber(I)jodid), og en base (f.eks. trietylamin), idet en aminbase også kan brukes som løsemiddel. Forbindelsene (25) kan desilyleres til forbindelser (26) ved omsetning med en fluoridkilde (f.eks. tetrabutylammoniumfluorid) i et løsemiddel så som THF. Forbindelser (26) kan omvandles til forbindelser (27) ved dannelsen av dianionet av (26) med *n*-butyllitium og påfølgende omsetning med et Weinreb-amid (f.eks. *N*-(tert-butoksykarbonyl)-*L*-prolin-*N'*-metoksy-*N'*-metylamid). Denne omsetning kan utføres i et egnet løsemiddel så som THF eller dimetoksyetan. Forbindelser (27) kan omvandles til forbindelser (28) ved omsetning med hydrazin i et løsemiddel så som etanol. Forbindelsene (28) kan omvandles til forbindelser (29) ved bruk av fremgangsmåtene som er beskrevet generelt på skjemaene ovenfor.



Skjema XV

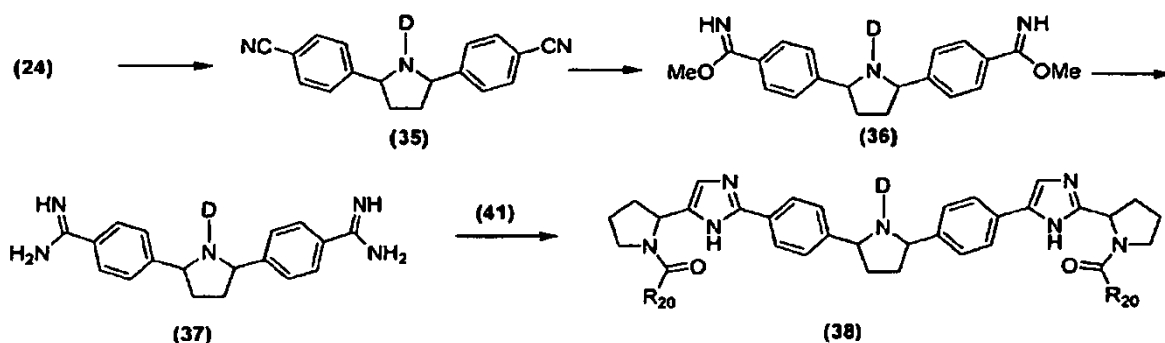
[0118] Forbindelser med den generelle formel (34), hvor R_{20} er $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XVI. Forbindelser

(24) kan omvandles til forbindelser (30) ved omsetning av (24) med CO(g) under trykk (ca. 60 psi) i nærvær av en palladiumkatalysator (f.eks. PdCl₂(dppf)) i metanol som løsemiddel og med oppvarming til ca. 100°C. Forbindelser (30) kan omvandles til forbindelser (31) ved omsetning med hydrazin i et løsemiddel så som metanol med oppvarming til ca. 60-80°C. Forbindelser (31) kan omvandles til forbindelser (32) ved omsetning med N-Boc-2-cyanopyrrolidin i nærvær av en base (f.eks. kaliumkarbonat) i et løsemiddel så som butanol og med oppvarming til ca. 150°C med stråling i en mikrobølgenreaktor. Forbindelsene (32) kan avbeskyttes til forbindelser (33) og acyleres til (34) ved bruk av, på analog måte, betingelsene som er beskrevet generelt på skjemaene ovenfor.



Skjema XVI

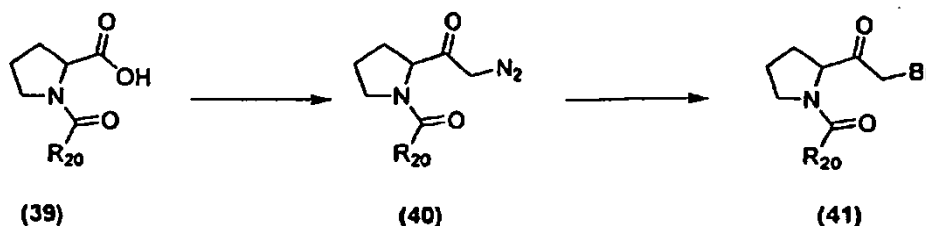
[0119] Forbindelser med den generelle formel (38), hvor R₂₀ er -L₅-M'-L₅-R_D og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XVII. Forbindelser med formel (24) kan omvandles til forbindelser (35) ved omsetning med CuCN i et løsemiddel så som DMF og med oppvarming til ca. 160°C med mikrobølgestråling. Forbindelser (35) kan omvandles til forbindelser (36) ved omsetning med HCl(g) i vannfri metanol ved 0°C med oppvarming til romtemperatur. Forbindelser (36) kan omvandles til forbindelser (37) ved omsetning med NH₃(g) i vannfri metanol ved 0°C med oppvarming til romtemperatur. Forbindelser (37) kan omvandles til forbindelser (38) ved omsetning med (41) i THF i nærvær av en base (f.eks. kaliumkarbonat).



Skjema XVII

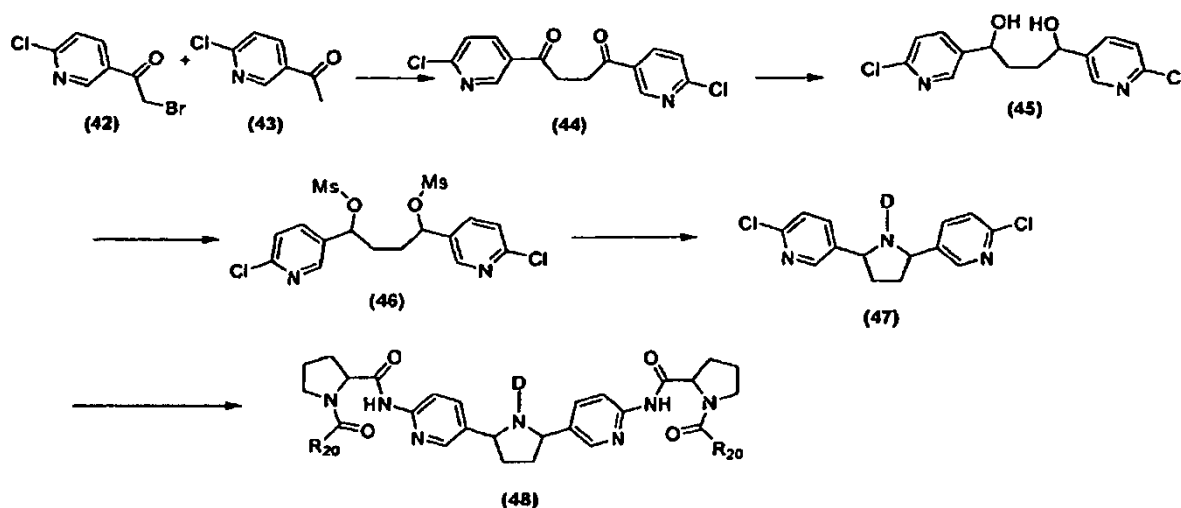
[0120] Forbindelser med formel (41), hvor R₂₀ er -L₅'-M'-L₅''-R_D, kan fremstilles ved bruk av fremgangsmåtene på skjema XVIII. Forbindelser (39) kan omvandles til forbindelser (40) ved

sekvensiell omsetning av (39) med isobutylklorformiat i THF ved 0°C, fulgt av diazometan. Forbindelser (40) kan omvandles til forbindelser (41) ved omsetning med HBr i eddiksyre.



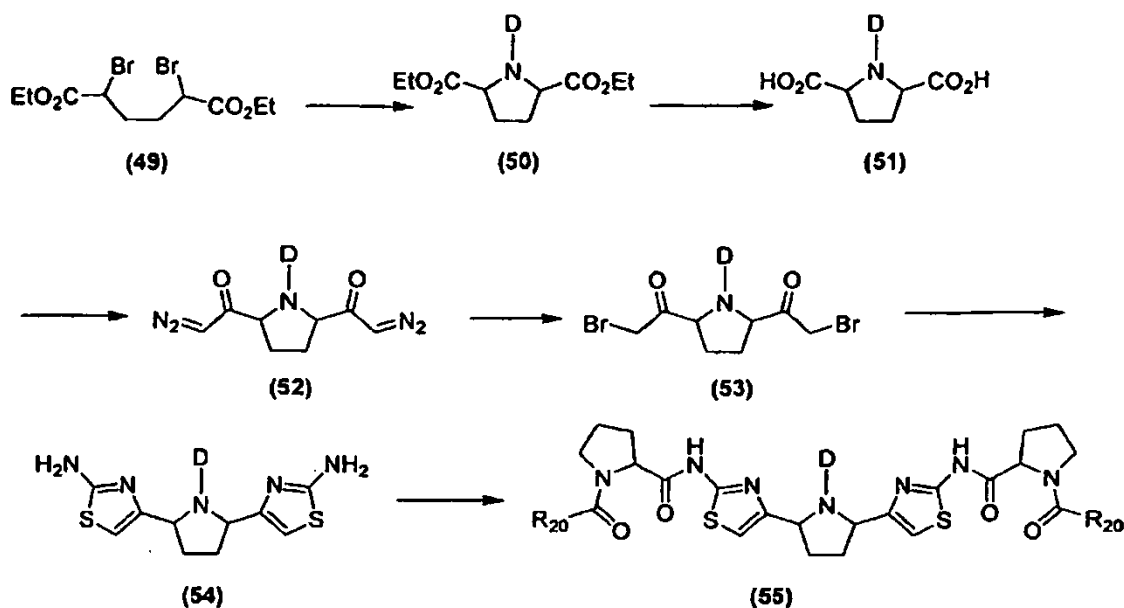
Skjema XVIII

- 5 **[0121]** Forbindelser med den generelle formel (48), hvor R_{20} er $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XIX. Forbindelse (42) kan omsettes med forbindelse (43) ved bruk av, på analog måte, de Lewissyre-medierte betingelser beskrevet ovenfor på skjema II for å gi forbindelse (44). Forbindelse (44) kan omvandles sekvensielt til diolen (45), mesylatet (46) og det cykliske mellomprodukt (47) ved bruk
- 10 av, på analog måte, betingelsene på skjema II. Forbindelser (47) kan omvandles til forbindelser (48) ved omsetning med (20) under Buchwald-betingelser, slik som dem det vises til på skjema XIV og beskrives på skjema XIII.



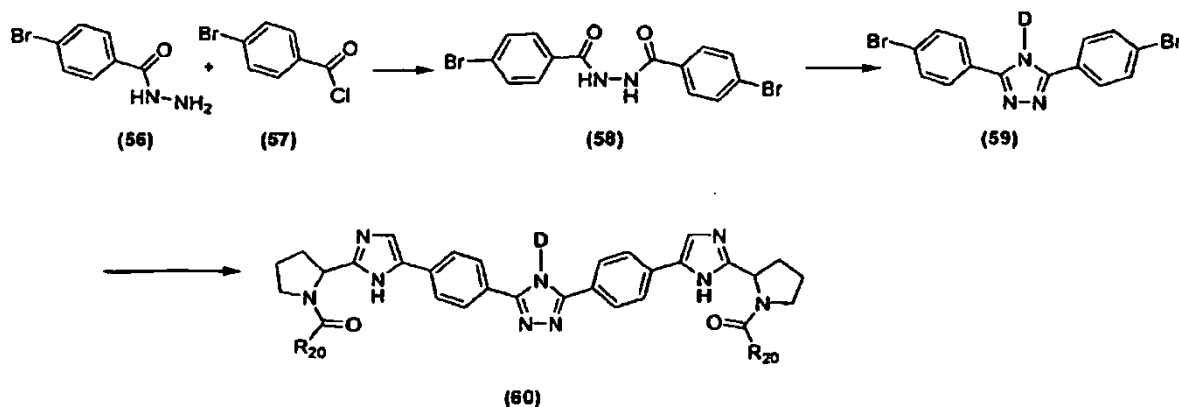
Skjema XIX

- 15 **[0122]** Forbindelser med den generelle formel (55), hvor R_{20} er $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XX. Dietylmeso-2,5-dibromadipat (49) kan omsettes med et amin $D-NH_2$ i et løsemiddel så som THF, dioksan eller dimetoksyetan, med oppvarming til 50-100°C for å gi forbindelser (50). Forbindelser (50) kan omvandles til (51) ved alkalisk hydrolyse med en base (f.eks. NaOH, KOH) i en blanding av alkohol
- 20 (f.eks. metanol, etanol) og vann som løsemiddel. Forbindelser (51) kan omvandles til (52) ved omsetning først med oksalyklorid og behandling av syrekloridmellomproduktet med diazometan ved 0°C. Forbindelser (52) kan omvandles til (53) ved omsetning med vandig HBr. Forbindelser (53) kan omvandles til forbindelser (54) ved omsetning med tiourea i etanol eller et lignende løsemiddel. Forbindelser (54) kan omvandles til forbindelser (55) ved bruk av, på analog måte, de
- 25 ovenfor beskrevne betingelser på skjema II.



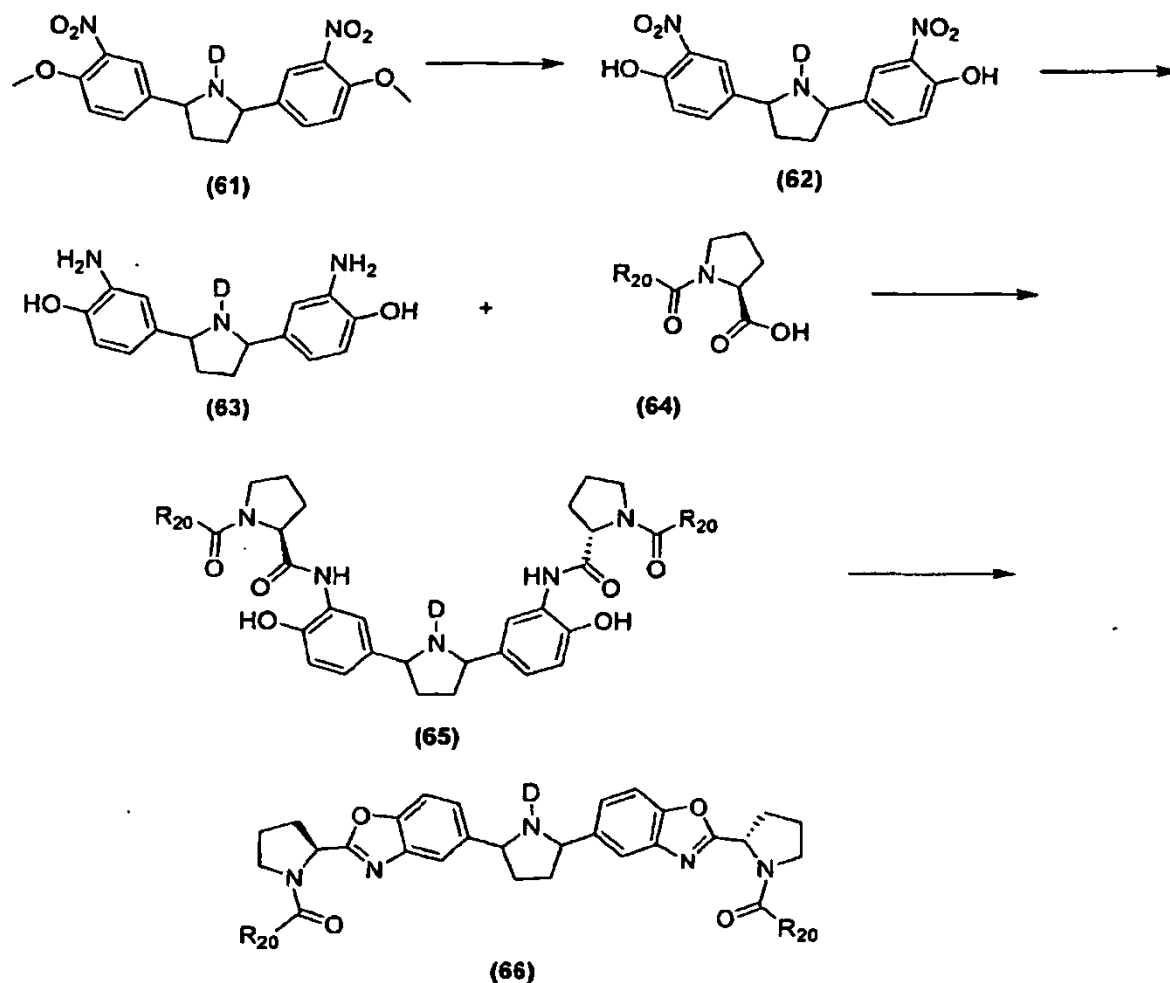
Skjema XX

[0123] Forbindelser med den generelle formel (60), hvor R_{20} er $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXI. Forbindelse (56) kan omsettes med forbindelse (57) i pyridin med oppvarming til ca. 135°C for å danne forbindelse (58). Forbindelse (58) kan omvandles til forbindelser (59) ved omsetning av et amin $D-NH_2$ med $POCl_3$ fulgt av tilsetning av (58) og oppvarming til ca. 200°C i 1,2-diklorbenzen. Forbindelser (59) kan omvandles til forbindelser (60) ved bruk av, på analog måte, de ovenfor beskrevne betingelser på skjema VII.



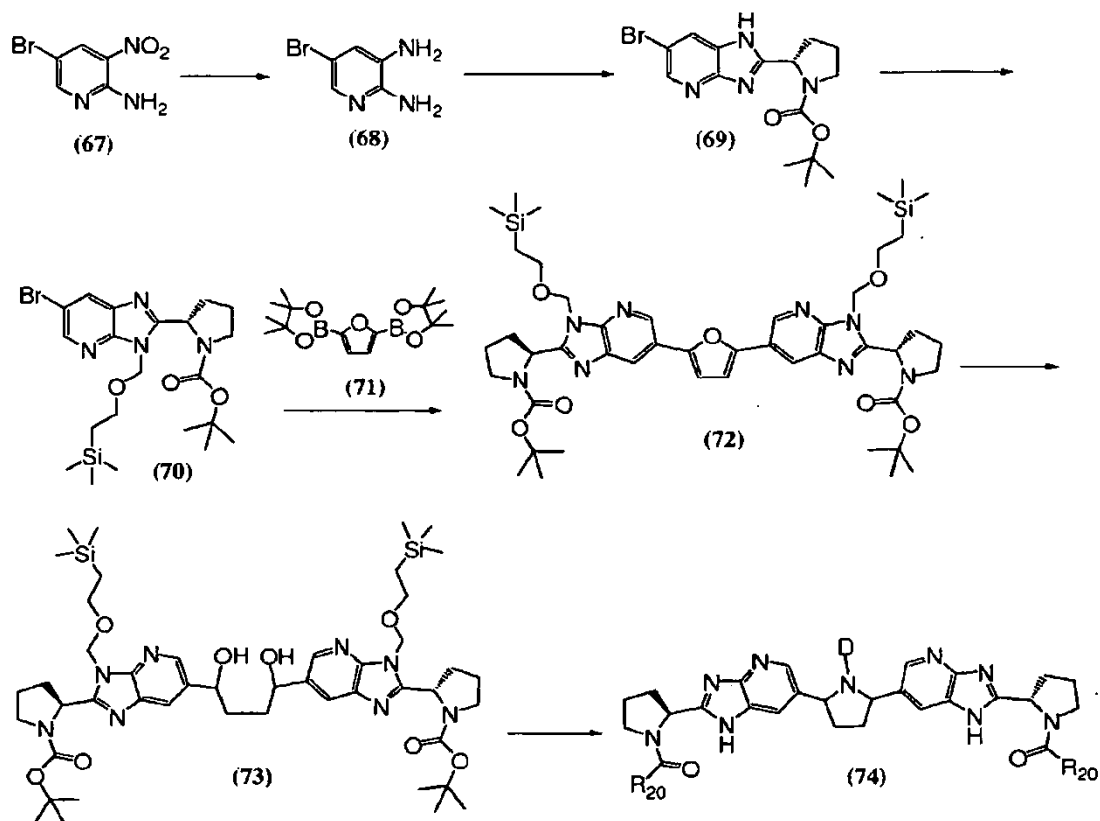
Skjema XXI

[0124] Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (66), hvor R_{20} er $-L_5'-M'-L_5''-R_D$ og D har ovennevnte betydninger, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXII. Forbindelser med den generelle formel (61) kan omsettes med borttribromid i diklormetan ved 0°C for å gi forbindelser (62), som kan underkastes hydrogeneringsbetingelser ved bruk av platin-(II)oksid for å gi forbindelser (63). Kobling mellom forbindelser (63) og prolinderivatene (64) kan utføres ved bruk av standard koblingsbetingelser beskrevet ovenfor for å gi forbindelser (65), som kan omvandles til (66) ved innvirkning av dietylazodikarboksylat og trifenyfosfin i THF.



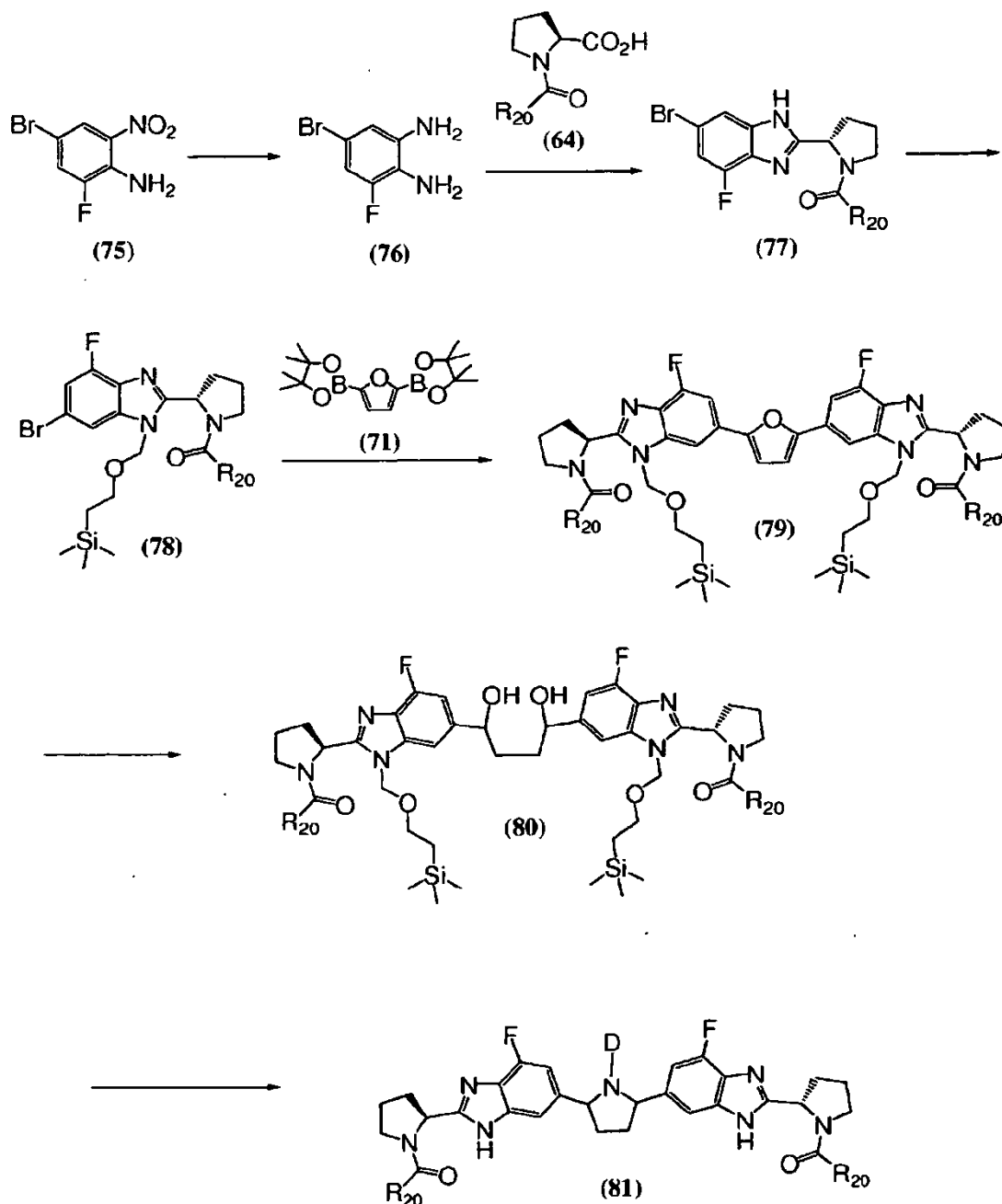
Skjema XXII

[0125] Forbindelser med den generelle formel (74), hvor R₂₀ er -L₅'-M'-L₅"-R_D og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXIII. Forbindelse (67) kan omvandles til (68) ved reduksjon av nitrogruppen ved bruk av tinn(II)klorid i etanol. Forbindelse (69) kan fremstilles fra (68) ved peptidkobling med Boc-prolin, fulgt av oppvarming av det dannede amid i eddiksyre ved 80°C. Forbindelse (69) kan omsettes med SEM-Cl og diisopropyletylamin i diklormetan for å gi (70), som kan kobles med (71) ved bruk av en palladiumkatalysator så som PXPd, ved bruk av en base så som cesiumfluorid, i et løsemiddel så som N,N-dimetylformamid ved 100°C for å gi (72). Forbindelse (72) kan omvandles til (73) ved omsetning med Selectfluor® i en blanding av THF og vann, fulgt av hydrogenering ved bruk av 3% Pt på karbon i etylacetat og deretter reduksjon ved bruk av natriumborhydrid i metanol. Forbindelse (73) kan omsettes med metansulfonylklorid og trietylamin i diklormetan ved -10°C, fulgt av tilsetning av et amin (H₂N-D) for å gi et mellomprodukt som kan omvandles til (74) ved avbeskyttelse ved bruk av 4N HCl i 1,4-dioksan og deretter kobling med R₂₀CO₂H ved bruk av peptidkoblingsprosedyrene beskrevet ovenfor.



Skjema XXIII

[0126] Forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel (81), hvor R_{20} er $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ og D har ovennevnte betydning, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene på skjema XXIV. Forbindelse (75) kan omvandles til (76) ved bruk av $SnCl_2$ i etanol. Kobling av (76) med (64) ved bruk av peptidkoblingsprosedyrene beskrevet ovenfor for å gi et amid som kan varmes opp i eddiksyre til $100^\circ C$ for å gi (77). Forbindelse (77) kan omsettes med SEM-Cl og diisopropyletylamin i diklormetan for å gi (78), som kan omsettes med (71) som beskrevet ovenfor for å gi (79). Forbindelse (79) kan omvandles til (80) ved bruk av Selectfluor® i en blanding av THF og vann, fulgt av hydrogenering med Pt på karbon i etylacetat og reduksjon med natriumborhydrid i metanol. Forbindelse (80) kan omvandles til forbindelser (81) ved mesylering med metansulfonylchlorid og trietylamin ved temperaturer under $0^\circ C$, fulgt av omsetning med primært amin H_2N-D og avbeskyttelse ved bruk av 4N HCl i 1,4-dioksan.



Skjema XXIV

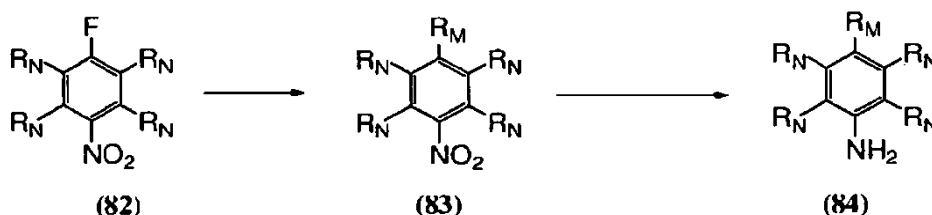
[0127] Visse aminer, D-NH₂, på skjemaene ovenfor representeres ved formel (84), og kan fremstilles i henhold til den generelle metode vist på skjema XXV, hvor R_N har betydningen angitt ovenfor (f.eks. halogen, alkyl, haloalkyl) og R_M er -N(R_SR_{S'}) (f.eks. -NEt₂), heterocyklyl (f.eks. pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl osv.) eller -OR_S (f.eks. -O-t-butyl, -O-isopropyl osv.).

Fluornitrobenzener (82) kan omsettes med et egnet amin i nærvær av dibasisk kaliumfosfat i et løsemiddel så som DMSO, valgfritt med oppvarming for å gi mellomprodukter (83), hvor R_M er -N-(R_SR_{S'}) (f.eks. -NEt₂) eller heterocyklyl (f.eks. pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl osv.).

Fluornitrobenzener (82) kan også omsettes med alkalimetallalkoksider (f.eks. kalium-tert-butoksid) for å gi mellomprodukter (83), hvor R_M er -OR_S (f.eks. -O-t-butyl, -O-isopropyl osv.).

Mellomprodukter (83) kan omvandles til (84) ved bruk av velkjente nitroreduksjonsbetingelser. For eksempel kan (83) omvandles til (84) ved katalytisk hydrogenering ved bruk av palladium på karbon. Alternativt kan (83) omvandles til (84) ved omsetning med jern/ammoniumklorid i

THF/metanol/vann som løsemiddel. Andre betingelser for å bevirke nitroreduksjon omfatter dem som er vist på skjemaene ovenfor og dem som er generelt kjent for en person med kunnskaper innen faget.



Skjema XXV

[0128] På skjemaene ovenfor vises forbindelser hvor en aromatisk ring (f.eks. fenyl) er substituert med grupper i en bestemt regiokjemi (f.eks. para). Et utgangsstoff eller mellomprodukt med para-substitusjon gir et sluttprodukt med para-substitusjon på skjemaene ovenfor. En fagperson vil innse at substitusjon på skjemaene ovenfor av et utgangsstoff eller mellomprodukt med en annen regiokjemi (f.eks. meta) ville gi et sluttprodukt med en annen regiokjemi. For eksempel ville erstatning av et para-substituert utgangsstoff eller mellomprodukt på skjemaene ovenfor med et meta-substituert utgangsstoff eller mellomprodukt føre til et meta-substituert produkt.

[0129] Hvis en enhet som beskrives heri (f.eks. $-NH_2$ eller $-OH$) ikke er kompatibel med de syntetiske metoder, kan enheten beskyttes med en egnet beskyttende gruppe som er stabil under reaksjonsbetingelsene som brukes i fremgangsmåtene. Den beskyttende gruppe kan fjernes på et egnet stadium av reaksjonssekvensen for å gi et ønsket mellomprodukt eller en ønsket målforbindelse. Egnede beskyttende grupper og fremgangsmåter for å beskytte eller avbeskytte enheter er velkjent innen faget, og eksempler på dette finnes i Greene og Wuts, *supra*. De optimale reaksjonsbetingelser og reaksjonstider for hvert enkelte trinn kan variere avhengig av de bestemte reaksjonsmidler som brukes, og substituenten som foreligger i de brukte reaksjonsmidler. Løsemidler, temperaturer og andre reaksjonsbetingelser kan lett velges av en person med vanlige kunnskaper innen faget, basert på foreliggende oppfinnelse.

[0130] Andre forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på lignende måte i henhold til skjemaene ovenfor samt prosedyrene beskrevet i de følgende eksempler, slik som en fagperson vil innse. Det er underforstått at de ovenfor beskrevne utførelser og skjemaer og de følgende eksempler kun gis med illustrasjonsformål, ikke begrensning. Forskjellige endringer og modifikasjoner som ligger innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse, vil være åpenbare for en fagperson utfra foreliggende beskrivelse.

[0131] De følgende eksempelforbindelser ble benevnt ved bruk av enten ChemDraw versjon 9.0 eller ACD versjon 12 (ACD v12). Sluttforbindelsene for eksemplene 1-50 ble benevnt ved bruk av ChemDraw hvis det ikke nevnes at de ble benevnt ved bruk av ACD v12. Sluttforbindelser etter eksempel 50 ble benevnt ved bruk av ACD v12. Mellomprodukter ble benevnt ved bruk av ChemDraw, hvis det ikke angis at dette ble gjort ved bruk av ACD v12.

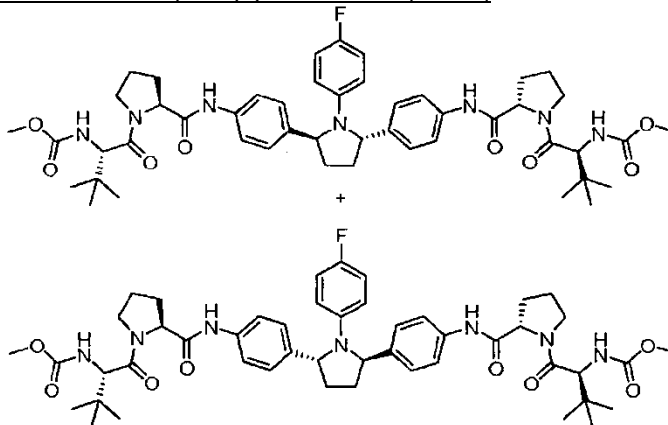
[0132] Visse forbindelser i de følgende eksempler ble rensset ved bruk av reversfase-HPLC. Rensing ble utført ved bruk av enten en C18- eller C8-reversfasekolonne. Forbindelser ble eluert ved bruk av en gradient fra ca. 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA; ca. 60-100% metanol i 10 mM vandig ammoniumacetat; eller ca. 10-95% metanol i 10 mM vandig ammoniumacetat. For rensing utført med TFA, kan det dannede produkt foreligge i form av et TFA-salt. Forbindelser kan karakteriseres i form av et TFA-salt eller som den frie base etter nøytralisasjon, ekstrahering og isolasjon.

[0133] Visse forbindelser i de følgende eksempler ble renset ved bruk av normalfase-silikagelkromatografi medregnet tradisjonell flash-kromatografi eller et automatisert rensesystem (f.eks. Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) ved bruk av forhåndspakkede silikagelkolonner (55 eller 35 μm silikagel, Isco gold-kolonner)

[0134] Typiske løsemidler for silikagelkromatografi omfatter: Etylacetat i heksan, Dietyleter i heksan, THF i heksan, Etylacetat i metylenklorid, Metanol i metylenklorid, Metanol i metylenklorid med NH_4OH , Aceton i heksan og Metylenklorid i heksan.

[0135] I de følgende eksempler 1-308, er forbindelsene fra eksemplene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305 forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0136]



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

[0137] Vannfri sink(II)klorid (2,73 g, 20,00 mmol) ble omrørt i tørr benzen (15 ml) mens man tilsatte dietylamin (1,558 ml, 15,00 mmol) og t-butanol (1,435 ml, 15,00 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min for å gi en slørete oppløsning. Til denne blanding tilsatte man 2-brom-1-(4-nitrofenyl)etanon (2,44 g, 10,00 mmol) og 1-(4-nitrofenyl)-etanon (2,477 g, 15,00 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt i vann (50 mL) og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet. Det dannede residuum ble trituret med diklormetan for å gi et oransje fast stoff, som ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (2,0 gm, 61% utbytte).

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

[0138] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 1A (1,0 g, 3,05 mmol) i vannfritt THF (30 ml) ved 0°C tilsatte man natriumborhydrid (0,357 g, 9,44 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 50°C over natten. Den avkjølte blanding ble helt i vann, ekstrahert med etylacetat, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum. Det dannede faste stoff ble trituret med diklormetan for å gi et brunt fast stoff, som ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (0,82 gm, 81% utbytte).

Eksempel 1C: 1,4-Bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-dioldimetansulfonat

[0139] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 1B (0,80 g, 2,407 mmol) i tørt CH_2Cl_2 (25 ml) ved 0°C tilsatte man trietylamin (1,007 ml, 7,22 mmol), fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylklorid (0,469 ml, 6,02 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 30 min,

mens utgangsstoffet langsomt løste seg opp. Etter omrøring i ytterligere 1 h ved 0°C, begynte det å dannes en felning. Mettet vandig NH₄Cl (4 ml) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 20 min. Blandingen ble vasket med vann (2 x 10 ml), og det organiske sjikt ble behandlet med heksan (10 ml) for å gi et oransje fast stoff, som ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen (0,75 gm, 64% utbytte).

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

[0140] Produktet fra Eksempel 1C (0,6 gm, 1,228 mmol) og 4-fluoranilin (2,0 ml, 20,82 mmol) ble slått sammen og omrørt ved 50°C over natten. Den dannede blanding ble fordelt mellom 0,2 N HCl (50 ml) og etylacetat (3 x 50 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-40% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-isomerer (0,5 gm, 100% utbytte).

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

[0141] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 1D (0,501 g, 1,23 mmol) i etanol (5 ml) og THF (5,00 ml) tilsatte man jernpulver (0,412 g, 7,38 mmol) og en oppløsning av ammoniumklorid (0,197 g, 3,69 mmol) i vann (1,0 ml). Den dannede blanding ble omrørt ved 80°C i 45 min. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom celitt, vasket med etanol og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-isomerer (0,135 gm, 32%).

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

[0142] Til en blanding av produktet fra Eksempel 1E (0,13 µm, 0,374 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,201 µm, 0,935 mmol) og HATU (0,356 gm, 0,935 mmol) i DMSO (3 ml) tilsatte man Hunigs base (0,196 ml, 1,123 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum for å gi et urensset produkt, som ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 5-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 gm, 100%).

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

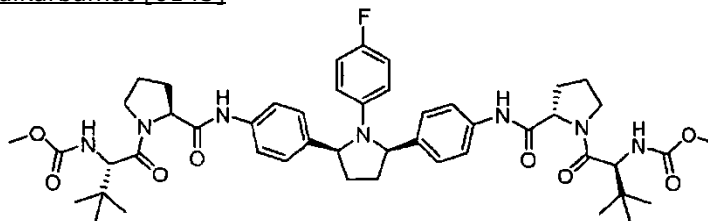
[0143] Til produktet fra Eksempel 1F (0,28 gm, 0,377 mmol) i CH₂Cl₂ (2,0 ml) tilsatte man TFA (2,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom 3:1 CH₂Cl₂:2-PrOH og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (0,195 gm, 95% utbytte).

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

[0144] Til en blanding av produktet fra Eksempel 1G (0,03 gm, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (0,0262 gm, 0,138 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,5 ml) tilsatte man Hunigs base (0,029 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann (2 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 2 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100%

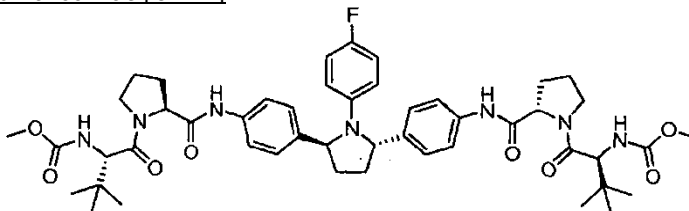
acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-substituerte pyrrolidinisomer var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (0,014 gm, 29% utbytte): ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,93-1,01 (m, $J=4,99$ Hz, 18H) 1,62-1,68 (m, 2H) 1,81-1,93 (m, 6H) 1,94-2,04 (m, 2H) 2,09-2,20 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,73-3,81 (m, 2H) 4,18-4,24 (m, 2H) 4,43 (dd, $J=7,81$, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, 2H) 6,20 (dd, $J=9,05$, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,09 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,12 (d, 4H) 7,50 (d, $J=8,02$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS. 1b-Con1-replikonassayet beskrives i det følgende.

Eksempel 2: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0145]



[0146] Til en blanding av produktet fra Eksempel 1G (0,03 μm , 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (0,0262 gm, 0,138 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,5 ml) tilsatte man Hunigs base (0,029 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble helt i vann (2 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 2 ml), og de sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen (0,018 gm, 37% utbytte): ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,93-1,01 (m, $J=3,04$ Hz, 18H) 1,75-1,94 (m, 6H) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,11-2,22 (m, 2H) 2,31-2,35 (m, 1H) 3,54 (s, 6H) 3,61-3,70 (m, 2H) 3,74-3,83 (m, 2H) 4,22 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 4,46 (dd, $J=8,02$, 5,42 Hz, 2H) 4,65 (t, 2H) 6,34 (dd, 2H) 6,86 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,08 (d, 2H) 7,43 (d, $J=7,81$ Hz, 4H) 7,60 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 10,05 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 3: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0147]

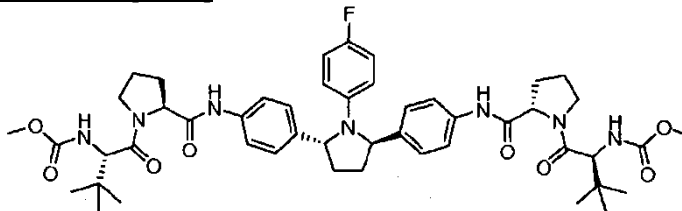


[0148] Produktet fra Eksempel 1H ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH).

Tittelforbindelsen var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,97 (s, 18H) 1,61-1,67 (m, $J=5,64$ Hz, 2H) 1,79-1,92 (m, 6H) 1,93-2,04 (m, $J=5,86$ Hz, 2H) 2,07-2,20 (m, $J=6,51$ Hz, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,71-3,83 (m, 2H) 4,21 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 4,43 (dd, $J=7,97$, 5,37 Hz, 2H) 5,15 (d, $J=6,51$ Hz, 2H) 6,20 (dd, 2H) 6,78 (t,

$J=8,95$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 7,50 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

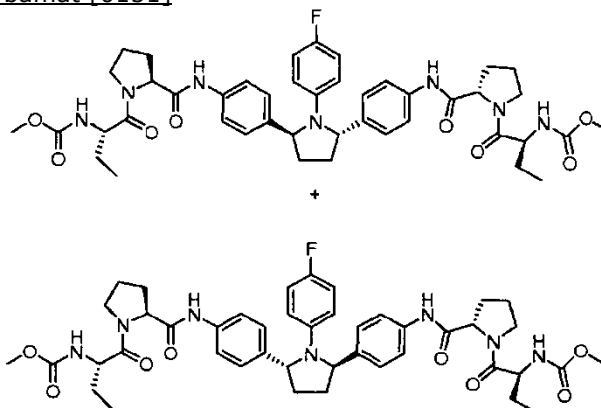
Eksempel 4: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0149]



[0150] Produktet fra Eksempel 1H ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH).

Tittelforbindelsen var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,64 (d, $J=5,53$ Hz, 2H) 1,78-1,93 (m, 6H) 1,94-2,06 (m, 2H) 2,09-2,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 4,43 (dd, $J=7,92$, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, $J=6,29$ Hz, 2H) 6,20 (dd, $J=9,16$, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, $J=8,95$ Hz, 2H) 7,12 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 7,50 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 5: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0151]



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

[0152] Produktet fra Eksempel 1E ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-100% etylacetat i heksan. Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble erholdt som en racemisk blanding av trans-diastereomerer. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,57 (d, $J=5,64$ Hz, 2H) 2,36-2,42 (m, 2H) 4,86-4,91 (m, 4H) 4,96 (d, $J=6,61$ Hz, 2H) 6,17-6,25 (m, 2H) 6,47 (d, $J=8,35$ Hz, 4H) 6,74 (t, 2H) 6,82 (d, $J=8,35$ Hz, 4H).

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

[0153] Produktet fra Eksempel 5A (50 mg, 0,144 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1F for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (105

mg, 98%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,34 (d, 18H) 1,66 (d, $J=5,10$ Hz, 2H) 1,74-1,89 (m, 6H) 2,07-2,23 (m, 2H) 4,15-4,25 (m, 2H) 5,18 (d, $J=3,47$ Hz, 2H) 6,18-6,25 (m, 2H) 6,78 (t, $J=8,95$ Hz, 2H) 7,14 (d, $J=8,24$ Hz, 4H) 7,51 (t, $J=8,29$ Hz, 4H) 9,92 (d, 2H).

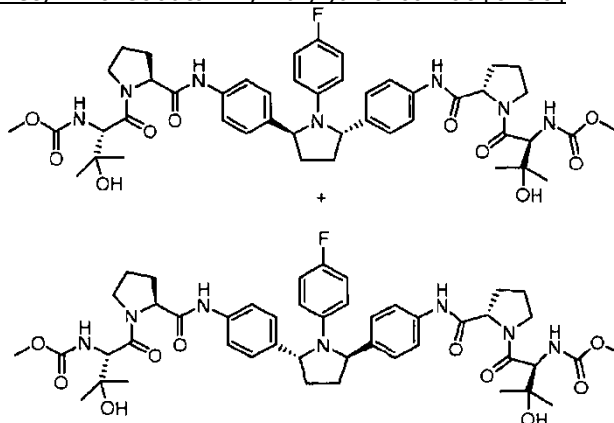
Eksempel 5C: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))dipyrrolidin-2-karboksamid og (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0154] Produktet fra Eksempel 5B ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1G for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer.

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

[0155] Til en blanding av produktet fra Eksempel 5C (0,102 g, 0,188 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)butansyre (0,064 g, 0,395 mmol) og HATU (0,150 g, 0,395 mmol) i DMSO (2 ml) tilsatte man Hunigs base (0,099 ml, 0,565 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-4% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (0,158 gm, 94% utbytte): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,86-0,96 (m, 6H) 1,53 (d, $J=4,34$ Hz, 2H) 1,59-1,73 (m, 2H) 1,80-1,96 (m, $J=6,29$ Hz, 4H) 1,96-2,06 (m, 2H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,67-3,79 (m, 2H) 4,12-4,23 (m, 2H) 4,42 (dd, $J=8,13$, 4,66 Hz, 2H) 5,16 (d, $J=6,40$ Hz, 2H) 6,20 (dd, $J=9,22$, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,12 (d, $J=7,59$ Hz, 4H) 7,30 (dd, $J=7,59$, 3,25 Hz, 2H) 7,50 (d, $J=8,24$ Hz, 4H) 8,16 (s, 2H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

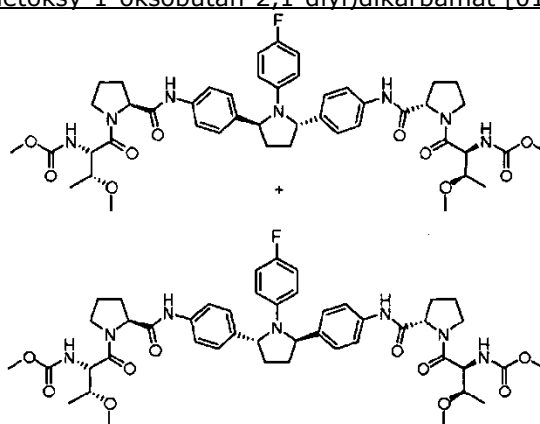
Eksempel 6: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-hydroksy-3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-hydroksy-3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0156]



[0157] Til en blanding av produktet fra Eksempel 5C (0,1 g, 0,185 mmol), (S)-3-hydroksy-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,074 g, 0,388 mmol) og HATU (0,147 g, 0,388 mmol) i DMSO (2 ml) tilsatte man Hunigs base (0,097 ml, 0,554 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av

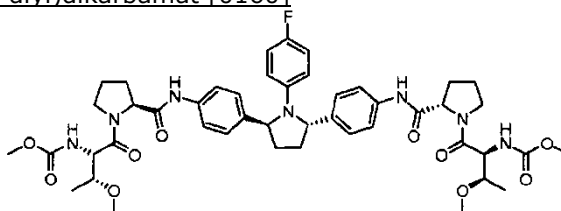
en løsemiddelgradient av 0-4% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (0,162 gm, 97% utbytte): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,15 (d, $J=10,19$ Hz, 12H) 1,64 (d, $J=5,64$ Hz, 2H) 1,87-1,98 (m, 6H) 2,09-2,22 (m, 2H) 3,55 (s, 6H) 3,58-3,66 (m, 2H) 3,66-3,74 (m, 2H) 3,83-3,92 (m, 2H) 4,37 (s, 2H) 4,44-4,50 (m, 2H) 5,07 (s, 2H) 5,11 (s, 2H) 5,17 (d, $J=6,18$ Hz, 2H) 6,15-6,28 (m, 2H) 6,78 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,13$ Hz, 4H) 7,51 (d, $J=7,81$ Hz, 4H) 8,11-8,23 (m, 2H) 9,67 (d, $J=9,11$ Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 7: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0158]



[0159] Til en blanding av produktet fra Eksempel 5C (0,025 gm, 0,046 mmol), (2S,3R)-3-metoksy-2-(metoksykarbonylamino)butansyre (0,01941 gm, 0,102 mmol) og HATU (0,0439 gm, 0,115 mmol) i DMSO (0,2 ml) tilsatte man Hunigs base (0,024 ml, 0,138 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, og ble deretter helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum, og det urensede produkt ble rensed ved kromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-5% MeOH i CH_2Cl_2 for å gi tittelforbindelsen (0,040 gm, 93% utbytte): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,09-1,31 (m, 6H) 1,64 (d, $J=5,10$ Hz, 2H) 1,83-1,93 (m, $J=12,42$, 12,42 Hz, 4H) 1,93-2,03 (m, 2H) 2,11-2,19 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, $J=6,94$ Hz, 2H) 3,24 (d, $J=4,99$ Hz, 6H) 3,42-3,49 (m, $J=10,84$, 6,72 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,70 (m, 2H) 3,79-3,89 (m, 2H) 4,26 (t, $J=7,10$ Hz, 2H) 4,41 (dd, $J=7,97$, 4,93 Hz, 2H) 5,16 (d, $J=6,29$ Hz, 2H) 6,20 (dd, $J=9,11$, 4,34 Hz, 2H) 6,78 (t, $J=8,95$ Hz, 2H) 7,12 (d, 4H) 7,33 (dd, $J=7,70$, 3,47 Hz, 2H) 7,50 (d, $J=8,13$ Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

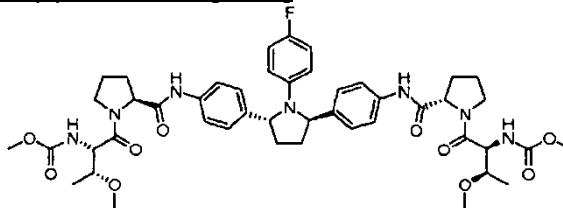
Eksempel 8: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0160]



[0161] Produktet fra Eksempel 7 ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:3-blanding av heksan:(1:1 IPA:EtOH).

Tittelforbindelsen var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,18 Hz, 6H) 1,64 (d, J=5,64 Hz, 2H) 1,82-1,93 (m, 4H) 1,95-2,04 (m, 2H) 2,10-2,19 (m, 2H) 3,25 (s, 6H) 3,44-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,62-3,71 (m, 2H) 3,79-3,87 (m, 2H) 4,26 (t, J=7,75 Hz, 2H) 4,41 (dd, J=7,92, 4,99 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,51 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,34 (d, J=7,92 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

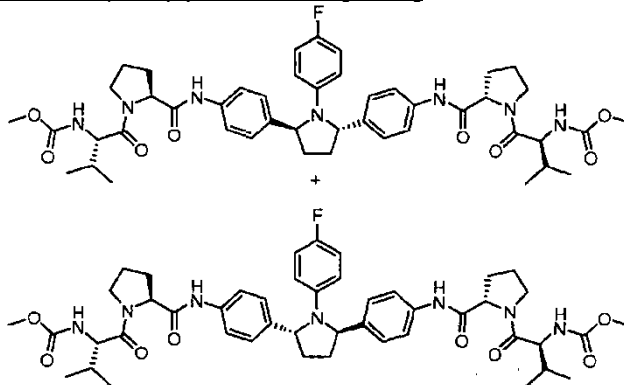
Eksempel 9: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metoksy-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0162]



[0163] Produktet fra Eksempel 7 ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H semi-prep-kolonne under eluering med en 1:3-blanding av heksan:(1:1 IPA:EtOH).

Tittelforbindelsen var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,18 Hz, 6H) 1,64 (d, J=5,64 Hz, 2H) 1,82-1,93 (m, 4H) 1,95-2,06 (m, 2H) 2,10-2,21 (m, 2H) 3,24 (s, 6H) 3,42-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,61-3,73 (m, 2H) 3,78-3,88 (m, 2H) 4,26 (t, J=7,75 Hz, 2H) 4,41 (dd, J=7,92, 4,99 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,20 (dd, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,33 (d, J=7,81 Hz, 2H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

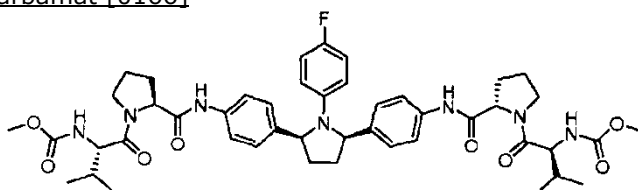
Eksempel 10: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0164]



[0165] Til en blanding av produktet fra Eksempel 1G (0,030 g, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,024 g, 0,14 mmol) og HATU (0,052 g, 0,14 mmol) i DMSO (0,3 ml) tilsatte man Hunigs base (0,024 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-

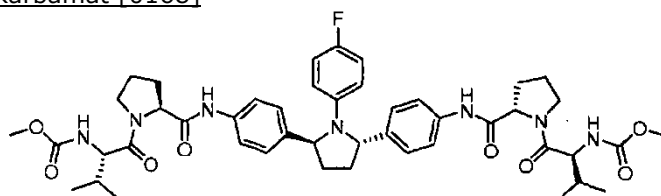
substituerte pyrrolidinisomer var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (9 mg, 16%): ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,85-0,96 (m, 12H) 1,64 (d, $J=5,75$ Hz, 2H) 1,82-1,92 (m, 6H) 1,95-2,06 (m, 2H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,68 (m, 2H) 3,74-3,86 (m, $J=5,86$ Hz, 2H) 4,02 (t, $J=8,35$ Hz, 2H) 4,42 (dd, $J=7,92$, 4,88 Hz, 2H) 5,16 (d, $J=6,18$ Hz, 2H) 6,20 (dd, $J=9,16$, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,12 (dd, $J=8,51$, 1,68 Hz, 4H) 7,31 (dd, $J=8,24$, 3,36 Hz, 2H) 7,50 (d, $J=7,26$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 11: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0166]



[0167] Til en blanding av produktet fra Eksempel 1G (0,030 g, 0,055 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,024 g, 0,14 mmol) og HATU (0,052 g, 0,14 mmol) i DMSO (0,3 ml) tilsatte man Hunigs base (0,024 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble inndampet og underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen (11 mg, 20%): ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9,35 (s, 2H) 8,26 (s, 2H) 7,77-7,83 (m, 4H) 7,68-7,73 (m, 4H) 7,01 (t, $J=8,95$ Hz, 2H) 6,61-6,71 (m, 2H) 6,23 (d, $J=8,35$ Hz, 2H) 4,87-4,97 (m, 2H) 4,67-4,78 (m, 2H) 4,42-4,52 (m, 2H) 3,99-4,09 (m, 2H) 3,87-3,97 (m, 2H) 3,84 (s, 6H) 1,22 (dd, $J=6,78$, 2,11 Hz, 6H) 1,15 (dd, $J=6,72$, 2,06 Hz, 6H). Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 12: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0168]

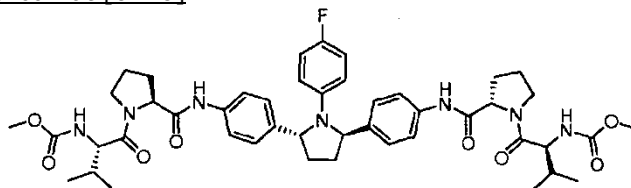


[0169] Produktet fra Eksempel 10 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 2-PrOH:EtOH).

Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,84-0,97 (m, 12H) 1,64 (d, $J=5,64$ Hz, 2H) 1,88 (s, 6H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,08-2,19 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,66 (m, 2H) 3,76-3,85 (m, 2H) 4,02 (t, $J=8,51$ Hz, 2H) 4,42 (dd, $J=8,02$, 4,88 Hz, 2H) 5,15 (d, $J=6,51$ Hz, 2H) 6,20 (dd, $J=9,16$, 4,39 Hz, 2H) 6,78 (t, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,46$ Hz, 4H) 7,31 (d, $J=8,35$ Hz, 2H) 7,50 (d, $J=8,46$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H).

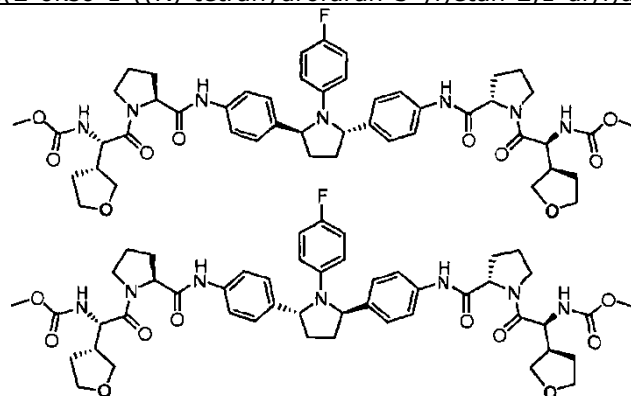
Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 13: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0170]



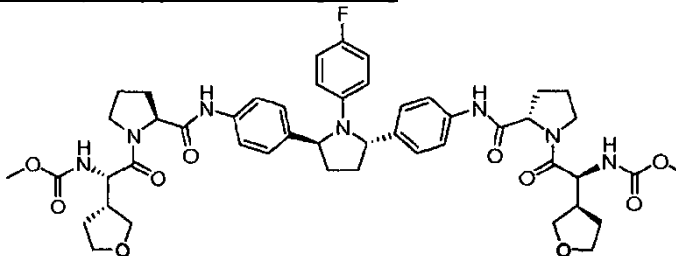
[0171] Produktet fra Eksempel 10 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 1:1-blanding av heksan:(2:1 2-PrOH:EtOH). Tittelforbindelsen ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,82-0,97 (m, 12H) 1,65 (d, 2H) 1,80-2,05 (m, 8H) 2,08-2,20 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,68 (m, 2H) 3,76-3,87 (m, 2H) 4,01 (t, 2H) 4,42 (dd, 2H) 5,16 (d, J=6,40 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,30 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 14: Dimetyl(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat [0172]



[0173] Til en blanding av produktet fra Eksempel 5C (0,013 g, 0,024 mmol), HATU (0,02275 gm, 0,060 mmol), og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-eddiksyre (0,0107 gm, 0,053 mmol) i DMSO (0,200 ml) tilsatte man Hunigs base (0,013 ml, 0,072 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum, og det urensede materiale ble rensert på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi tittelforbindelsen (6,9 mg, 28% utbytte): ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,61-1,77 (m, 4H) 1,80-1,94 (m, 6H) 1,93-2,06 (m, 2H) 2,08-2,21 (m, 2H) 3,44 (dd, J=8,46, 6,29 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,56-3,68 (m, 8H) 3,68-3,77 (m, 2H) 3,80-3,90 (m, 2H) 4,23 (t, J=8,84 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=8,02, 4,77 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,11, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,60 (d, J=7,92 Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

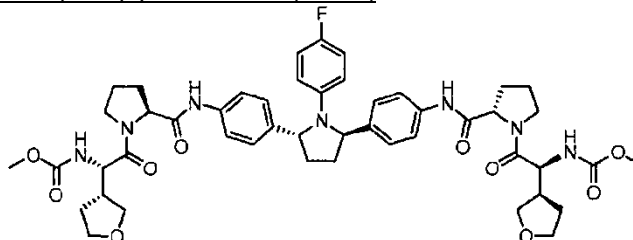
Eksempel 15: Dimetyl(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat [0174]



[0175] Produktet fra Eksempel 14 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 2:3-blanding av heksan:(1:1 2-PrOH:EtOH).

Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,59-1,78 (m, 4H) 1,79-1,94 (m, 6H) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,09-2,23 (m, J=5,10 Hz, 2H) 3,44 (dd, J=8,35, 6,40 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,57-3,73 (m, 8H) 3,71-3,80 (m, 2H) 3,81-3,89 (m, 2H) 4,23 (t, J=8,78 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,97, 4,83 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,07 Hz, 2H) 6,16-6,24 (m, 2H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,60 (d, J=8,02 Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

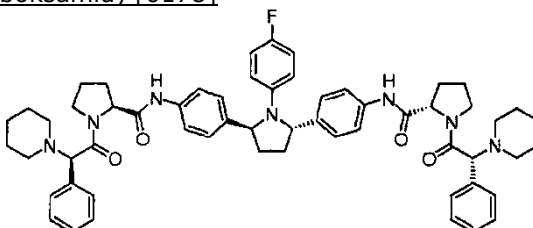
Eksempel 16: Dimetyl(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)etan-2,1-diyl)dikarbamat [0176]



[0177] Produktet fra Eksempel 14 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 2:3-blanding av heksan:(1:1 2-PrOH:EtOH).

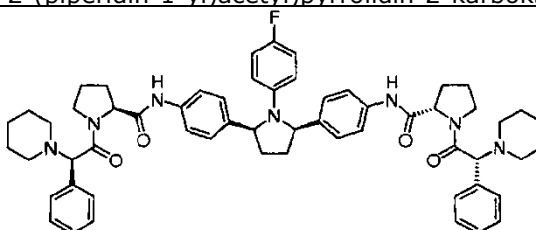
Tittelforbindelsen ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,61-1,77 (m, 4H) 1,80-1,94 (m, 6H) 1,93-2,06 (m, 2H) 2,08-2,21 (m, 2H) 3,44 (dd, J=8,46, 6,29 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,56-3,68 (m, 8H) 3,68-3,77 (m, 2H) 3,80-3,90 (m, 2H) 4,23 (t, J=8,84 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=8,02, 4,77 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,11, 4,45 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,60 (d, J=7,92 Hz, 2H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 17: (R,2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid) og (R,2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid) [0178]



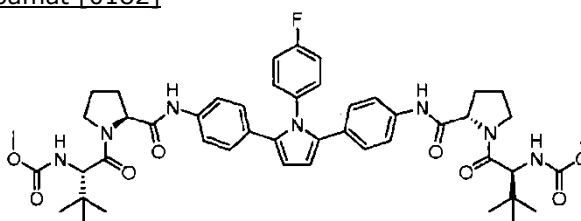
[0179] Til en blanding av (R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)eddiksyre-TFA-salt (0,0455 mg, 0,137 mmol), produktet fra Eksempel 1G (0,030 gm, 0,055 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,300 ml) tilsatte man Hunigs base (0,029,0 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA (8,3 mg, 11%): ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,20-1,42 (m, 4H) 1,61-2,02 (m, 16H) 2,62-2,81 (m, 4H) 3,01-3,23 (m, J=9,32 Hz, 4H) 3,87-3,98 (m, 2H) 4,40-4,47 (m, J=8,24 Hz, 2H) 5,14-5,24 (m, 2H) 5,50 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,23 (dd, J=8,89, 4,34 Hz, 2H) 6,75-6,84 (m, 2H) 7,16 (d, J=7,81 Hz, 4H) 7,48-7,59 (m, 12H) 7,62 (d, J=3,69 Hz, 4H) 9,89 (s, 2H) 10,17 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 18: (R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1-((R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-karboksamid) [0180]



[0181] Til en blanding av (R)-2-fenyl-2-(piperidin-1-yl)eddiksyre-TFA-salt (0,0455 mg, 0,137 mmol), produktet fra Eksempel 1G (0,030 gm, 0,055 mmol) og HATU (0,0526 gm, 0,138 mmol) i DMSO (0,300 ml) tilsatte man Hunigs base (0,029,0 ml, 0,166 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA (8,7 mg, 12%): ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,22-1,43 (m, 4H) 1,62-2,03 (m, J=80,02 Hz, 16H) 2,08-2,18 (m, 2H) 2,62-2,85 (m, 4H) 3,04-3,24 (m, 4H) 3,88-3,99 (m, 2H) 4,41-4,52 (m, 2H) 4,64-4,72 (m, 2H) 5,52 (d, J=8,24 Hz, 2H) 6,36 (dd, J=9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,88 (t, J=8,89 Hz, 2H) 7,41-7,68 (m, 18H) 9,89 (s, 2H) 10,23 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 19: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0182]



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

[0183] Til en oppslemming av produktet fra Eksempel 1A (1,5 g, 4,57 mmol) i eddiksyre (22,85 mL) tilsatte man 4-fluoranilin (4,33 ml, 45,7 mmol). Blandingen ble varmet opp til 70°C i 24 h. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fortynnet med vann og eter og omrørt kraftig, filtrert og tørket for å gi 1,67 g (91%) av tittelforbindelsen.

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

[0184] Til en oppløsning av eksempel 19A (1,017 g, 2,496 mmol) i etanol (15 mL) og THF (15 mL) tilsatte man jernpulver (0,836 g, 14,98 mmol) fulgt av ammoniumklorid (0,401 g, 7,49 mmol) og vann (3,75 mL). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 45 minutter.

- 5 Oppslemmingen ble filtrert gjennom celitt og vasket med etanol, og det sammenslåtte filtrat ble inndampet og residuet renses ved kolonnekromatografi (gradienteluering fra 30% til 50% EtOAc:heksan) for å gi 1,09 g (77%) av tittelforbindelsen.

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

- 10 **[0185]** Til en oppløsning av Eksempel 19B (1,09 g, 3,17 mmol) i DMF (15,87 mL) ved romtemperatur tilsatte man HATU (2,66 g, 6,98 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (1,503 g, 6,98 mmol) og Hunigs base (2,218 mL, 12,70 mmol). Omrøringen ble fortsatt over natten. Blandingen ble fordelt mellom vann, og EtOAc ble tilsatt. Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og inndampet. Residuet ble renses ved
- 15 kolonnekromatografi (gradienteluering fra 20% til 50% EtOAc/heksan). MS (ESI; M+H) m/z = 738.

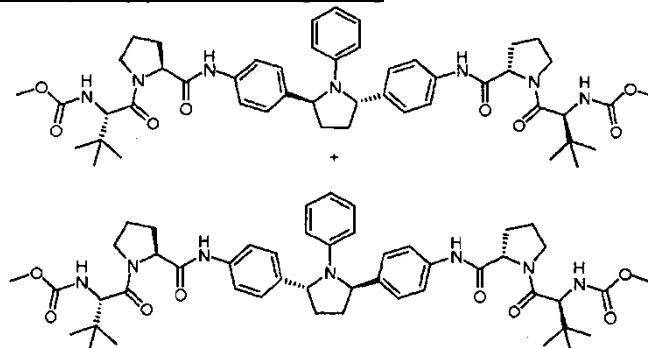
Eksempel 19D: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-dipyrrolidin-2-karboksamid

- [0186]** Til produktet fra Eksempel 19C (100 mg, 0,136 mmol) i CH_2Cl_2 (2,0 mL) tilsatte man TFA (1,0 mL), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h. Blandingen ble inndampet, og residuet
- 20 ble fordelt mellom vann og 25% IPA- CHCl_3 og nøytralisert med NaHCO_3 . Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, som ble brukt uten ytterligere rensing. MS (DCI; M+H) m/z = 538.

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

- [0187]** Til en blanding av produktet fra Eksempel 19D (0,073 g, 0,136 mmol) i CH_2Cl_2 (10 mL) ved romtemperatur tilsatte man Hunigs base (0,070 mL, 0,407 mmol). Til dette tilsatte man deretter (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,054 g, 0,285 mmol) fulgt av HATU (0,114 g, 0,299 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 timer og deretter vasket med mettet NaHCO_3 , og
- 30 den organiske fase ble inndampet og residuet renses ved kolonnekromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 3% MeOH- CH_2Cl_2) for å gi den ønskede forbindelse som et lysebrunt fast stoff. MS (ESI; M+H) m/z = 881; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,81-1,89 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,20 (d, J=8,85 Hz, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,96 (d, J=8,69 Hz, 4H), 7,07-7,10 (m, 4H), 7,17 (dd, J=8,70, 8,70 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,70 Hz, 4H), 10,01 (br s, 2H).
- 35 Tittelforbindelsen oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 20: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0188]



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

[0189] En blanding av produktet fra Eksempel 1C (50 mg, 0,102 mmol) og anilin (0,2 ml, 2,19 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 48h. Blandingen ble fordelt mellom 1N vandig HCl og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-50% etylacetat i heksan. Tittelforbindelsen ble erholdt som et gult fast stoff (19 mg, 48%).

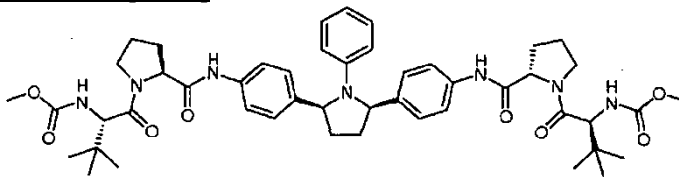
Eksempel 20B: (2S,2'S)-tert-Butyl-2,2'-((4,4'-((1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0190] Produktet fra Eksempel 20A (19 mg, 0,049 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1E. Det urensede produkt ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1F for å gi tittelforbindelsen (33 mg, 93%).

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

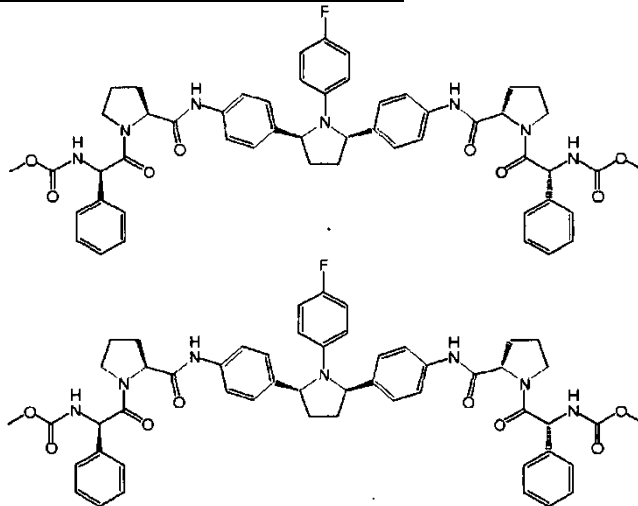
[0191] Produktet fra Eksempel 20B (30 mg, 0,041 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1G, og det urensede produkt ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1H. Det urensede produkt ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den trans-substituerte pyrrolidinisomer var den første av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (7 mg, 19%): ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,95 (d, J=5,31 Hz, 18H) 1,59-1,67 (m, 2H) 1,79-1,91 (m, 4H) 1,91-2,02 (m, 2H) 2,08-2,17 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,68 (m, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 4,19 (d, J=9,00 Hz, 2H) 4,42 (dd, 2H) 5,17 (d, J=5,64 Hz, 2H) 6,24 (d, J=8,35 Hz, 2H) 6,39 (t, J=7,37 Hz, 2H) 6,90 (t, J=7,92 Hz, 2H) 7,07 (d, 2H) 7,11 (d, 4H) 7,48 (d, J=8,24 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 21: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,SR)-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0192]



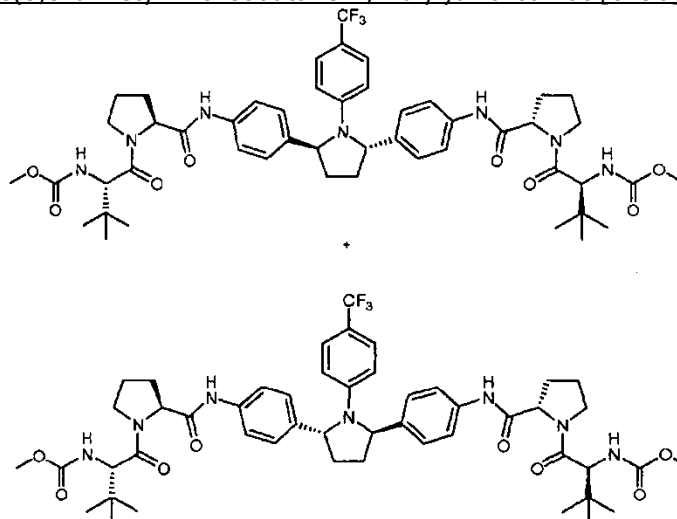
[0193] Produktet fra Eksempel 20B (30 mg, 0,041 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1G, og det urensede produkt ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1H. Det urensede produkt ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA. Den cis-substituerte pyrrolidinisomer var den andre av 2 stereoisomerer som ble eluert, hvilket gav tittelforbindelsen (8,5 mg, 24%): ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,96 (d, J=3,25 Hz, 18H) 1,74-1,91 (m, 6H) 1,93-2,03 (m, 2H) 2,10-2,20 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,58-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,45 (dd, J=7,97, 5,37 Hz, 2H) 4,68 (t, J=5,20 Hz, 2H) 6,37 (d, J=8,24 Hz, 2H) 6,56 (t, J=7,26 Hz, 2H) 6,98 (t, J=7,92 Hz, 2H) 7,07 (d, 2H) 7,42 (d, J=8,02 Hz, 4H) 7,58 (d, J=8,57 Hz, 4H) 10,03 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en FC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 22: Dimetyl(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-fenyletan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(2-okso-1-fenyletan-2,1-diyl)dikarbamat [0194]



[0195] Produktet fra Eksempel 5C (25 mg, 0,046 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 5D, idet man brukte (R)-2-(metoksykarbonylamino)-2-fenyleddiksyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)butansyre, for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer (42 mg, 48%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,83 (s, 2H) 7,67 (d, J=7,81 Hz, 2H) 7,51-7,57 (m, 4H) 7,29-7,44 (m, 8H) 7,15 (d, J=8,46 Hz, 4H) 6,74-6,83 (m, 2H) 6,17-6,28 (m, J=9,00, 4,34 Hz, 2H) 5,48 (d, J=7,81 Hz, 2H) 5,12-5,24 (m, 1H) 4,33-4,43 (m, J=8,13 Hz, 2H) 3,75-3,87 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 1,73-2,05 (m, 8H) 1,62-1,70 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 23: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0196]



Eksempel 23A 4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin og 4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0197] Produktet fra Eksempel 1C (0,74 g, 1,5 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1D, idet man brukte 4-(trifluormetyl)anilin i stedet for 4-fluoranilin. Det således erholdte produkt ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1E for å gi tittelforbindelsen som en racemisk blanding av trans-substituerte pyrrolidin-stereoisomerer (0,10 g, 17%).

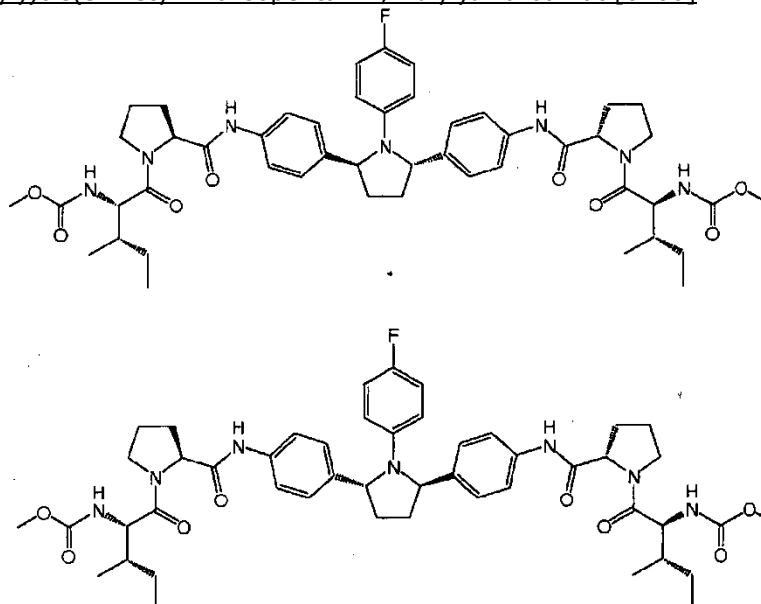
Eksempel 23B: (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid og (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0198] Produktet fra Eksempel 23A (0,95 g, 0,24 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1F for å gi et fast stoff (0,166 g, 88%), som ble løst opp i 4M HCl i 1,4-dioksan (2 ml), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Den dannede blanding ble inndampet og tørket under vakuum for å gi et HCl-salt av tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer.

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

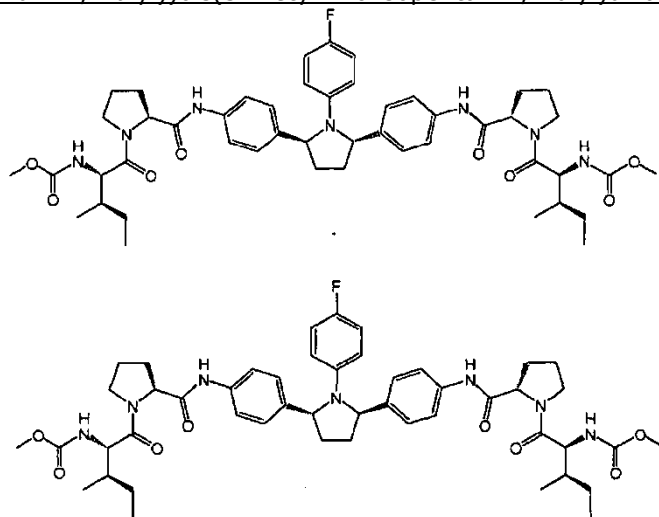
[0199] Produktet fra Eksempel 23B (58 mg, 0,083 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1H for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (30 mg, 39%): ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,03 (s, 2H) 7,52 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,25 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,14 (d, J=7,48 Hz, 4H) 7,06-7,11 (m, 2H) 6,36 (d, J=8,35 Hz, 2H) 5,23-5,33 (m, 2H) 4,39-4,48 (m, 2H) 4,21 (d, J=8,46 Hz, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 3,58-3,69 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 2,08-2,21 (m, 2H) 1,93-2,06 (m, 2H) 1,76-1,94 (m, 4H) 1,61-1,73 (m, 2H) 0,96 (m, 18H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

- Eksempel 24: Dimetyl(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat [0200]



- [0201]** Produktet fra Eksempel 1G (20 mg, 0,037 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1H, idet man brukte (2S,3S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre (15,4 mg, 0,081 mmol) i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre.
- 10 Tittelforbindelsen ble erholdt som en 1:1-blanding av diastereomerer (13,5 mg, 41%) etter silikagelkromatografi (0-5% MeOH/CH₂Cl₂): ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,99 (s, 2H) 7,50 (dd, J=8,46, 1,52 Hz, 4H) 7,36 (dd, J=8,35, 3,04 Hz, 2H) 7,13 (dd, J=8,62, 1,79 Hz, 4H) 6,78 (t, J=8,89 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 4,77 Hz, 2H) 4,02-4,13 (m, 2H) 3,77-3,89 (m, 2H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 2,08-2,21 (m, J=14,96 Hz, 2H) 1,94-2,05 (m, 2H) 1,81-1,93 (m, J=5,42 Hz, 4H) 1,60-1,79 (m, 4H) 1,42-1,57 (m, 2H) 1,04-1,18 (m, 2H) 0,89 (t, J=6,51 Hz, 6H) 0,76-0,85 (m, 6H). Tittelforbindelsen oppviste
- 15 en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

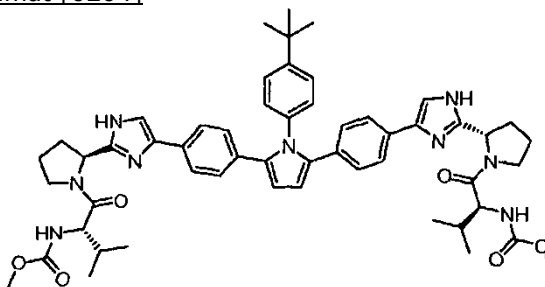
Eksempel 25: Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksopentan-2,1-diyl)dikarbamat [0202]



[0203] Produktet fra Eksempel 1G (25 mg, 0,046 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 1H, idet man brukte (2S,3R)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre (19,2 mg, 0,102 mmol) i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre.

Tittelforbindelsen ble erholdt som en 1:1-blanding av diastereomerer (20,5 mg, 50%) etter silikagelkromatografi (0-5% MeOH/CH₂Cl₂): ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,96 (s, 2H) 7,49 (d, J=8,35 Hz, 4H) 7,14 (t, J=7,43 Hz, 4H) 6,77 (t, J=8,89 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,11, 4,45 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,40 Hz, 2H) 4,38-4,48 (m, 2H) 4,18-4,28 (m, 2H) 3,69-3,82 (m, 2H) 3,55-3,64 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 2,09-2,20 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2H) 1,72-1,95 (m, 6H) 1,58-1,70 (m, J=5,64 Hz, 2H) 1,40-1,55 (m, 2H) 1,06-1,18 (m, 2H) 0,79-0,91 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 26: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0204]



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

[0205] Til en ovenstørket 500-mL 3-halset kolbe spylt med nitrogen tilsatte man oksalylklorid (5,32 mL, 60,8 mmol) og vannfritt diklormetan (125 mL), og oppløsningen ble avkjølt til -78°C. En oppløsning av vannfritt DMSO (7,30 mL, 103 mmol) i vannfritt diklormetan (25 mL) ble tilsatt dråpevis fra en tilsetningstrakt med konstant trykk i løpet av et 20 minutters tidsrom. En oppløsning av (S)-tert-butyl-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (9,41 g, 46,8 mmol) i vannfritt diklormetan (50 mL) ble tilsatt dråpevis fra en tilsetningstrakt med konstant trykk i løpet av et 20 minutters tidsrom, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved -78°C i 30 min. Man tilsatte trietylamin (32,6 mL, 234 mmol) dråpevis gjennom en sprøyte i løpet av et 5 minutters

tidsrom og omrørte den tyktflytende hvite blanding i et isvannbad i 30 min. Man stanset reaksjonen med 10% (vekt/vol) vandig sitronsyre (30 mL), helte reaksjonsblandingen i en separasjonstrakt med Et₂O (550 mL) og 10% (vekt/vol) vandig sitronsyre, atskilte sjiktene og vasket den organiske fase med vann og saltvann. Man tørket den organiske fase over vannfritt Na₂SO₄, filtrerte og inndampet for å gi en gul olje (9,4 g), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

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

[0206] Produktet fra Eksempel 26A (20 g, 100 mmol) ble løst opp i metanol (50,2 mL), og ammoniumhydroksid (50,2 mL) ble tilsatt. Til denne oppløsning tilsatte man glyoksal (40% i vann; 24,08 mL, 211 mmol) dråpevis i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble inndampet under redusert trykk, fortynnet med 50 mL vann og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og inndampet til et brunt fast stoff. Det faste stoff ble behandlet med eter og inndampet. Det faste stoff ble deretter triturerert med 2:1 dietyleter:heksan (150 mL) for å gi 17 g av et fast stoff, som ble brukt direkte i den neste omsetning.

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

[0207] N-bromsuksinimid (108 mmol) ble tilsatt til en kald (0°C) oppløsning av produktet fra Eksempel 26B (12,05 g, 50,8 mmol) i diklormetan (200 mL). Man lot det hele stå under omrøring i et isbad i 2 h og inndampet det deretter, løste opp i etylacetat (250 mL), vasket med vann (3 x 150 mL) og saltvann (1 x 100 mL), tørket (MgSO₄) og inndampet til et meget mørkt residuum, som ble skylt med diklormetan/heksan (1:1) for å gi et brunt fast stoff (~19 g). Man triturererte det faste stoff med eter (~100 mL) og filtrerte for å isolere et brunt fast stoff (13,23 g, 65% utbytte).

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

[0208] Man løste opp produktet fra Eksempel 26C (6,25 g, 15,82 mmol) i dioksan (200 mL) og vann (200 mL) i en 1 L rundbunnet kolbe utstyrt med kondensator og glasskork, tilsatte en oppløsning av natriumsulfitt (22,38 g, 174 mmol) i vann (200 mL) og varmet det hele opp til tilbakeløpstemperaturen med en varmekappe i 16 h. Reaksjonsblandingen var en rødaktig ravgul homogen oppløsning. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fjernet dioksanet og noe vann ved rotasjonsfordampning, ekstraherte med diklormetan, vasket de sammenslåtte organiske ekstrakter med saltvann (50 mL), tørket over vannfritt Na₂SO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning, idet man ko-inndampet med 2:1 heksan/diklormetan (100 mL) for å gi et beige skum (4,38 g). Man løste opp skummet i diklormetan (2 mL), tilsatte heksan (2 mL), påførte oppløsningen på en kolonne og renset ved silikagel-flash-kromatografi under eluering med 30% til 80% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (3,48 g).

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

[0209] Til en oppløsning av sink(II)klorid (19,62 g, 144 mmol) i benzen (108 mL) tilsatte man dietylamin (11,16 mL, 108 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. 2-Brom-1-(4-bromfenyl)etanon (20,0 g, 72 mmol) og 1-(4-bromfenyl)etanon (21,48 g, 108 mmol) ble tilsatt i én porsjon, og blandingen ble omrørt over natten (18 h). Blanding ble inaktivert med 5% H₂SO₄ (500 mL) og omrørt kraftig for å indusere felning av produktet, som ble samlet ved vakuumfiltrering og vasket suksessivt med benzen, vann, metanol og deretter diklormetan. Produktet ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (11,15 g, 39,1% utbytte).

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

[0210] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 26E (4,00 g, 10,10 mmol) i toluen (40 mL) tilsatte man 4-tert-butylanilin (1,81 g, 12,12 mmol) fulgt av TFA (2,30 g, 20,20 mmol).

Blandingen ble varmet opp til 110°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vann og dietyleter ble tilsatt. Det hele ble omrørt i 15 min, filtrert, vasket med vann og dietyleter og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,61 g; 90% utbytte).

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

[0211] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 26F (2,32 g, 4,56 mmol) i DMSO (26 mL) ved romtemperatur tilsatte man bis(pinakolato)diboran (2,54 g, 10,02 mmol), kaliumacetat (5,00 g, 36,4 mmol) og PdCl₂(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). Blandingen ble avgasset og varmet opp til 85°C. Etter 4 h, ble blandingen avkjølt til romtemperatur, fortynnet med diklormetan og vasket med vann fulgt av saltvann. Den organiske fase ble tørket (Na₂SO₄) og inndampet. Residuet ble tatt opp i 20% etylacetat:heksan og filtrert gjennom en kort plugg av silikagel (eluering med 20% etylacetat:heksan) og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (1,62 g; 59% utbytte).

Eksempel 26H: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0212] En blanding av produktet fra Eksempel 26D (664 mg, 2,10 mmol), produktet fra Eksempel 26G (1,48 g, 2,45 mmol), 2 M natriumkarbonat (1400 µL, 2,80 mmol) og Pd(dppf)Cl₂ (51,2 mg, 0,070 mmol) i DME (2800 µL) ble underkastet mikrobølgestråling ved 140°C i 20 min. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og deretter vasket med vann og saltvann og tørket over Na₂SO₄. Produktet ble rensset på silikagel under eluering med 30 til 70% etylacetat:heksan for å gi tittelforbindelsen (140 mg; 24% utbytte).

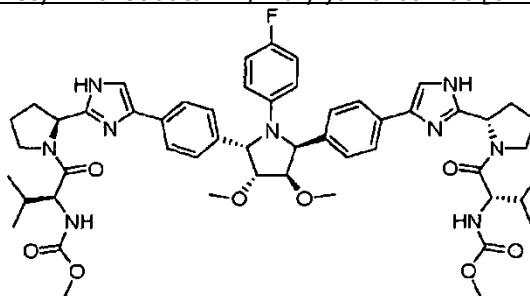
Eksempel 26I: (2S,2'S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))-bis(2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)

[0213] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 26H (135 mg, 0,164 mmol) i diklormetan (2 mL) ved romtemperatur tilsatte man TFA (0,60 mL). Etter 3 h ble løsemidlet fjernet, og residuet ble fordelt mellom vann og 25% isopropylalkohol:CHCl₃ og nøytralisert med NaHCO₃. Den organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Residuet ble brukt direkte i den neste omsetning (98 mg; 96% utbytte).

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

[0214] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 26I (98 mg, 0,158 mmol) i DMF (2 mL) ved romtemperatur tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (61 mg, 0,347 mmol), EDAC (66 mg, 0,347 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (53 mg, 0,347 mmol). Etter 3 h ble blandingen overført til en separasjonstrakt med etylacetat og vann. Den organiske fase ble inndampet, og residuet ble rensset ved kromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 4% metanol:diklormetan) for å gi det ønskede materiale som et lysegult fast stoff (70 mg; 30% utbytte). ¹HNMR (MeOH-d₄; 400 MHz): δ 7,55-7,30 (m, 6H), 7,25-6,96 (m, 8H), 6,45 (s, 2H), 5,12 (dd, J=5,43, 5,43 Hz, 2H), 4,20 (d, J=7,26 Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,36-1,93 (m, 10H), 1,31 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 27: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis-(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0215]



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

[0216] En oppløsning av 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (2,24 g, 10,08 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (45 mL) ble behandlet med jodbenzendiaceat (7,95 g, 24,19 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 h. Blandingen ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og residuet ble løst opp i 0,1M vandig svovelsyreoppløsning (20,6 mL) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat. Blandingen ble deretter behandlet sekvensielt med 4-fluoranilin (1,96 mL, 20,16 mmol), 4-bromfenylborsyre (3,64 g, 18,14 mmol), og absolutt etanol (40 mL). Blandingen ble deretter varmet opp i et oljebad (110°C) ved tilbakeløpstemperaturen i 20 h. Den mørkebrune blanding ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum. Residuet ble tatt opp i etylacetat (100 mL), vasket med vann (50 mL), 0,33M vandig kaliumfosfat-tribasisk oppløsning (2 x 50 mL) og saltvann (50 mL). Den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning til en mørk rødbrun olje. Denne ble løst opp i diklormetan-heksan, inndampet under vakuum og tørket under vakuum for å gi et mørkebrunt skum. Rensing ved silikagel-flash-kromatografi under eluering med en trinnvis gradient av 10% til 15% etylacetat/diklormetan gav rent produkt som et gult fast stoff (1,216 g, 24%).

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

[0217] Man løste opp produktet fra Eksempel 27A (237 mg, 0,467 mmol) i en blanding av THF (3 mL) og DMF (1 mL) under en nitrogenatmosfære og avkjølte til 0°C. Man tilsatte 60% natriumhydriddispersjon i mineralolje (56,1 mg., 1,402 mmol) porsjonsvis og rørte om blandingen ved 0°C i 15 min. Deretter tilsatte man rent jodmetan (65 µL, 1,028 mmol), fjernet kjølebadet og rørte om reaksjonsblandingen ved romtemperatur i 14,5 h. Man fortynnet reaksjonsblandingen i etylacetat (50 mL) og vasket med mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (25 mL), vann (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Man tørket den organiske fase over vannfritt natriumsulfat, filtrerte og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning. Det gule residuum ble rensset ved silikagel-flash-kromatografi under eluering med 30% heksan/diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (206 mg, 82%).

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

[0218] Man fylte en nitrogen-spylt kolbe med produktet fra Eksempel 27B (204 mg, 0,381 mmol), bis(pinakolato)dibor (242 mg, 0,953 mmol), kaliumacetat (112 mg, 1,143 mmol) og vannfritt dioksan (2 mL). Man spylte blandingen med nitrogen i 30 min, tilsatte 1,1'-bis-(difenyfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetankompleks (31,1 mg, 0,038 mmol), spylte blandingen igjen med nitrogen i 5 min og varmet den opp i et oljebad ved 85°C i 6 h. Reaksjonsblandingen ble vakuumfiltrert gjennom et lite leie av celitt 545, de samlede faste stoffer ble grundig vasket med 5% metanol/diklormetan, og filtratet ble inndampet under vakuum, idet man skylte residuet med diklormetan/heksan for å gi et brunt fast stoff. Rensing ved silikagel-

flash-kromatografi under eluering med 5% etylacetat/diklormetan gav tittelforbindelsen som et lakserødt fast stoff (238 mg, 99%).

Eksempel 27D: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0219] Et nitrogen-spylt 5 mL mikrobølgerør ble fylt med produktet fra Eksempel 27C (237 mg, 0,377 mmol), produktet fra Eksempel 26D (298 mg, 0,941 mmol) og en blanding av absolutt etanol (1,5 mL) og toluen (1,5 mL). Det hele ble lydbehandlet for å gi en slørete oransje blanding, og man tilsatte 1M vandig natriumkarbonat (0,941 mL, 0,941 mmol) og spylte med nitrogen i 20 min. Man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetankompleks (30,8 mg, 0,038 mmol), spylte blandingen igjen med nitrogen i 5 min, forseglede reaksjonsrøret med en krympehette av aluminium og varmet opp det hele i en mikrobølgereaktor med omrøring ved 100°C i 1 h. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet den i etylacetat (75 mL), vasket den med vann (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt magnesiumsulfat, filtrerte og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til et mørkegult fast stoff. Rensing ved silikagel-flash-kromatografi under eluering med 4% metanol/diklormetan gav tittelforbindelsen som et gult fast stoff (221 mg, 69%).

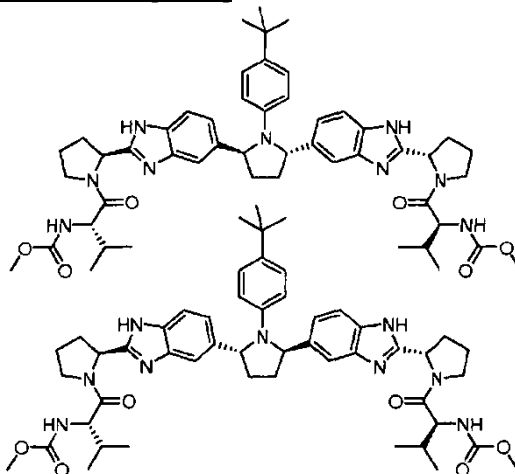
Eksempel 27E: (S)-4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)

[0220] En oppløsning av produktet fra Eksempel 27D (147,5 mg, 0,174 mmol) i vannfritt diklormetan (2 mL) under nitrogen ble behandlet med TFA (1 mL) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og skylt med 1:10 diklormetan-heksan (3 x 50 mL) for å gi et blekgult fast stoff (193 mg). Det faste stoff TFA-salt ble løst opp i vannfri metanol (15 mL), behandlet med tørr Amberlite IRA-400(OH)-harpiks (1,66 g, på forhånd vasket man 10 g våt harpiks (Supelco) med avionisert vann (3 x 25 mL) og metanol (3 x 25 mL) og tørket deretter under vakuum), og omrørt i 2 h ved romtemperatur. Blanding ble deretter vakuumfiltrert, den samlede harpiks ble vasket grundig med metanol, filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og ble residuet skylt med 1:10 diklormetan-heksan for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (94 mg, 0,145 mmol, 83%).

Eksempel 27F: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis-(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0221] I en ovnstørket rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra Eksempel 27E (92 mg, 0,142 mmol) i en blanding av DMF (1 mL) og DMSO (1 mL) under nitrogen og avkjølte oppløsningen til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (53,5 mg, 0,305 mmol), EDAC (61,1 mg, 0,312 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (47,8 mg, 0,312 mmol) og N-metylmorfolin (47 µL, 0,426 mmol). Man fjernet kjølebadet og rørte om ved romtemperatur i 15 h. Man fortynnet reaksjonsblandingen med etylacetat (50 mL) og vasket med mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning (25 mL), vann (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Den organiske fase ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning. Rensing ved silikagel-flash-kromatografi under eluering med 5% metanol/diklormetan gav tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff (78 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (dd, J=17,67, 6,72 Hz, 12H), 0,97-1,37 (m, 3H), 1,41-2,29 (m, 11H), 3,53 (s, 6H), 3,69-3,86 (m, 4H), 4,04 (q, J=8,02 Hz, 2H), 4,12-4,23 (m, 2H), 5,07 (d, J=3,80 Hz, 2H), 5,35-5,48 (m, 2H), 6,31 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H), 6,74 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,12-7,71 (m, 12H), 11,53-12,31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 963 (M+H)⁺. Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 28: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0222]



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

[0223] Sinkklorid (27,4 g, 201 mmol), dietylamin (15,6 mL, 151 mmol) og t-butanol (14,4 mL, 151 mmol) ble slått sammen i benzen (151 mL) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære og omrørt i 2 h. 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (30,1 g, 151 mmol) og 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (28 g, 101 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt kraftig i 20 h, og det faste produkt ble samlet ved filtrering og skylt med benzen, vann, metanol og diklormetan. Det faste stoff ble tørket i en vakuumnovn.

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

[0224] Produktet fra Eksempel 28A (5,75 g, 14,48 mmol) ble løst opp i etanol (150 mL) ved romtemperatur og behandlet med natriumborhydrid (1,21 g, 31,9 mmol), porsjonsvis i løpet av 5 minutter. Oppløsningen ble varmet opp til 70°C i 1 h og deretter avkjølt til romtemperatur, inaktivert med vann, ekstrahert inn i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet for å gi 4,81 g (83%) av et elfenbenshvitt fast stoff.

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

[0225] Produktet fra Eksempel 28B (4,81 g, 11,99 mmol) og trietylamin (5,85 mL, 42,0 mmol) ble løst opp i diklormetan (80 mL) ved romtemperatur og behandlet med metansulfonyl-klorid (2,34 mL, 30,0 mmol), dråpevis i løpet av 10 minutter. Den dannede oppløsning ble omrørt i 2 h og deretter inndampet til tørrhet og brukt direkte i neste trinn.

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

[0226] Produktet fra Eksempel 28C (6,6 g, 11,84 mmol) ble slemmet opp i DMF (30 mL), 4-t-butylanilin (18,7 mL, 118 mmol) ble tilsatt, og oppløsningen ble varmet opp til 55°C i 2 h og deretter avkjølt og helt i vann og ekstrahert inn i diklormetan. De organiske stoffer ble inndampet, og residuet ble rensset ved kromatografi på en silikagel 120g-kolonne under eluering med 0-5% etylacetat/heksan for å gi 4,41 g (72%) av en tykk olje.

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

[0227] Produktet fra Eksempel 28D (4,41 g, 8,57 mmol) ble slått sammen, rent, med p-metoksybenzylamin (8,93 mL, 68,6 mmol) og varmet opp til 145°C i 1 h. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og filtrert. Filtratet ble vasket med 0,5 M HCl, deretter NaHCO₃-oppløsning og

deretter saltvann, inndampet og renset ved kromatografi på silikagel med en 80g-kolonne under eluering med 0-50% etylacetat/heksan for å gi 4,13 g (67%) av et oransje skummete fast stoff.

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

[0228] Produktet fra Eksempel 28E (2 g, 2,79 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (15 mL), etanol (15 mL) og etylacetat (5 mL), og deretter tilsatte man platinoksid (0,254 g, 1,12 mmol) via THF-oppslemming. Kolben ble tømt for gass og spylt to ganger med nitrogen, deretter tømt for gass og åpnet mot en hydrogenballong. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h, deretter filtrert gjennom celitt, inndampet og renset ved kromatografi på silikagel med en 80g-kolonne under eluering med 0-40% etylacetat/diklormetan for å gi den første topp av trans-produkt 0,508 g (28%).

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

[0229] Produktet fra Eksempel 28F (0,422 g, 0,643 mmol) og diisopropyletylamin (0,674 mL, 3,86 mmol) ble løst opp i DMSO (6 mL) ved romtemperatur og behandlet med S-Boc-prolin (0,319 g, 1,48 mmol) fulgt av HATU (0,514 g, 1,35 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og renset ved kromatografi på silikagel med en 40g-kolonne under eluering med 0-50% etylacetat i diklormetan for å gi 0,565 g (84%) av et gult fast stoff.

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

[0230] Produktet fra Eksempel 28G (0,565 g, 0,538 mmol) ble løst opp i diklormetan (5 mL) og vann (0,25 mL) ved romtemperatur og behandlet med DDQ (0,244 g, 1,076 mmol), porsjonsvis i løpet av 2 minutter. Blandingen ble fortynnet med natriumbikarbonatoppløsning, ekstrahert inn i diklormetan, inndampet og renset ved kromatografi på silikagel med en 40g-kolonne under eluering med 0-15% metanol/diklormetan for å gi 0,355 g (81%) av et gult fast stoff.

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

[0231] Produktet fra Eksempel 28H ble løst opp i ren eddiksyre (3 mL) og varmet opp til 72°C i 2 h. Oppløsningen ble inndampet og deretter helt i vann og justert til pH ~7-8 med natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert inn i diklormetan, inndampet og renset ved kromatografi på silikagel med en 40g-kolonne under eluering med 0-5% metanol/diklormetan for å gi 0,185 g (55%) av et lysegult fast stoff.

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

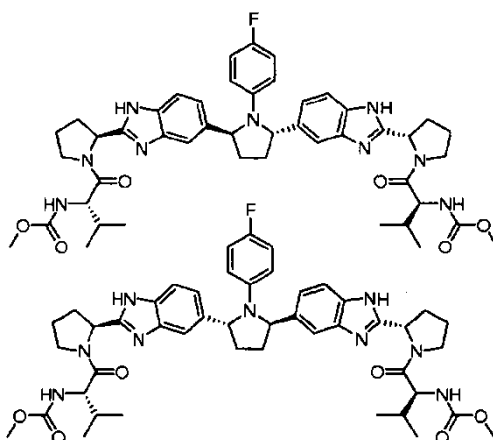
[0232] Produktet fra Eksempel 28I (0,204 g, 0,264 mmol) ble løst opp i THF (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med 4 M saltsyre i dioksan (2 mL). Blandingen ble inndampet til tørrhet og brukt direkte i neste trinn.

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

[0233] Produktet fra Eksempel 28J (0,150 g, 0,261 mmol) og diisopropyletylamin (0,365 mL, 2,09 mmol) ble løst opp i DMSO (3 mL) ved romtemperatur og behandlet med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,105 g, 0,601 mmol) fulgt av HATU (0,204 g, 0,536

mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og rensset ved kromatografi på silikagel med en 12g-kolonne under eluering med 0-8% metanol i diklormetan for å gi 0,143 g (60%) av et gult fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,75-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,64-1,76 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 6H) 2,12-2,26 (m, 4H) 2,43 (dd, J=7,75, 4,07 Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,04 (dd, J=11,49, 6,51 Hz, 2H) 5,12 (t, J=7,59 Hz, 2H) 5,35 (d, J=3,25 Hz, 2H) 6,25 (d, J=8,46 Hz, 2H) 6,85-6,96 (m, 2H) 7,07 (t, J=7,97 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,28 (d, J=8,35 Hz, 3H) 7,38 (dd, J=8,19, 1,90 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1H) 11,97-12,09 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 29: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,SR)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0234]



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

[0235] Produktet fra Eksempel 28C (2,9 g, 5,2 mmol) og 4-fluoranilin (5,0 mL, 52,0 mmol) ble slått sammen, rent, og varmet opp til 45°C i 20 h deretter avkjølt og helt i vann og ekstrahert inn i diklormetan. De organiske stoffer ble inndampet, og residuet ble rensset ved kromatografi på silikagel med en 120g-kolonne under eluering med 0-5% etylacetat/heksan for å gi 0,59 g (24%) av en tykk olje.

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

[0236] Produktet fra Eksempel 29A (0,88 g, 1,86 mmol) ble slått sammen med 4-metoksybenzylamin (3,64 mL, 28,0 mmol) og varmet opp til 145°C i 1 h i en mikrobølgereaktor. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og filtrert. Filtratet ble inndampet og rensset ved kromatografi på silikagel med en 330g-kolonne under eluering med 0-60% etylacetat/heksan for å gi 0,79 g (62%) av et oransje skummete fast stoff.

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

[0237] Produktet fra Eksempel 29B (0,78 g, 1,15 mmol) ble løst opp i diklormetan (10 mL) ved romtemperatur og behandlet med TFA (1,8 mL, 23,0 mmol) i 3 h. Residuet ble inndampet og fordelt mellom diklormetan og natriumbikarbonatoppløsning. De organiske stoffer ble inndampet og rensset ved kromatografi på silikagel med en 40g-kolonne under eluering med diklormetan for å gi 0,218 g (43%) trans-isomer.

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

[0238] Produktet fra Eksempel 29C (0,218 g, 0,50 mmol) ble løst opp i DMF (5 mL), og deretter tilsatte man platinoksid (0,226 g, 0,99 mmol) via THF-oppslemming. Kolben ble tømt for

gass og spylt to ganger med nitrogen, deretter tømt for gass og åpnet mot en hydrogenballong. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h. Oppløsningen ble tatt videre til det neste trinn uten rensing.

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

[0239] Den urensede DMF-oppløsning av produktet fra Eksempel 29D ble behandlet med diisopropyletylamin (0,296 mL, 1,70 mmol) og S-Boc-prolin (0,192 g, 0,89 mmol) fulgt av HATU (0,322 g, 0,85 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1,5 h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og rensset ved kromatografi på silikagel med en 12g-kolonne under eluering med 0-3% metanol i diklormetan for å gi 0,235 g (72%) av et gult fast stoff.

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

[0240] Produktet fra Eksempel 29E ble løst opp i ren eddiksyre (2 mL) og varmet opp til 60°C i 1 h. Oppløsningen ble inndampet og deretter helt i vann, og man justerte pH til ~7-8 med natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert inn i diklormetan, inndampet og rensset ved kromatografi på silikagel med en 12g-kolonne under eluering med 0-20% etylacetat i diklormetan for å gi 0,124 g (55%) av et lysegult fast stoff.

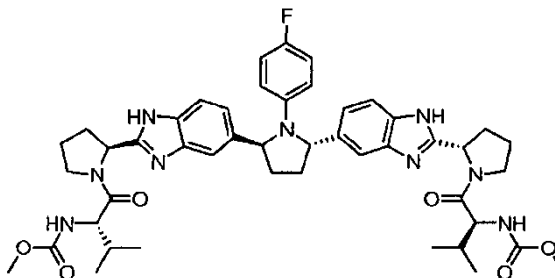
Eksempel 29G: (S)-5,5'-(1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol)

[0241] Produktet fra Eksempel 29F (0,120 g, 0,163 mmol) ble løst opp i diklormetan (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med TFA (1 mL). Blandingen ble inndampet til tørrhet, løst opp i 25% isopropylalkohol/diklormetan og vasket med natriumbikarbonatoppløsning. De dannede faste stoffer ble avfiltrert og tørket, og de organiske stoffer ble inndampet og tørket for å gi tittelforbindelsen (0,062 g 72% utbytte) som et elfenbenshvitt fast stoff.

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

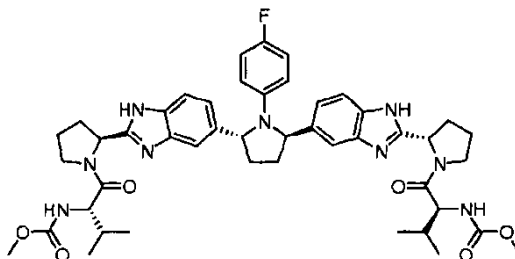
[0242] Produktet fra Eksempel 29G (0,062 g, 0,116 mmol) og diisopropyletylamin (0,101 mL, 0,58 mmol) ble løst opp i DMSO (2 mL) ved romtemperatur og behandlet med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,051 g, 0,289 mmol) fulgt av HATU (0,092 g, 0,243 mmol). Oppløsningen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur og deretter fortynnet med vann, og det faste produkt ble avfiltrert og rensset ved kromatografi på silikagel med en 12g-kolonne under eluering med 0-7% metanol i diklormetan for å gi 0,021 g (21%) av et gult fast stoff, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,90 (m, 12H) 1,70 (s, 2H) 1,87-2,03 (m, 6H) 2,13-2,26 (m, 4H) 2,54-2,62 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,03-4,11 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,32-5,42 (m, 2H) 6,28 (dd, J=8,89, 4,34 Hz, 2H) 6,70-6,80 (m, 2H) 7,01-7,10 (m, 2H) 7,20 (d, J=9,32 Hz, 1H) 7,27-7,34 (m, 3H) 7,38 (dd, J=8,13, 2,71 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,02 Hz, 1H) 12,03 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 30: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0243]



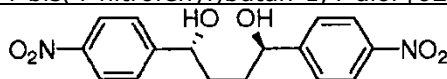
[0244] Produktet fra Eksempel 29H ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/EtOH/MeOH/1,2-dikloretan/dietylamin (25/25/25/25/0,1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,75-0,89 (m, 12H) 1,64-1,73 (m, 2H) 1,85-2,03 (m, 6H) 2,12-2,24 (m, 4H) 2,81-2,90 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,01-4,09 (m, 2H) 5,08-5,16 (m, 2H) 5,34 (q, J=6,65 Hz, 2H) 6,26 (dd, J=9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,67-6,78 (m, 2H) 7,03 (t, J=8,02 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,24-7,32 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1H) 12,01-12,07 (m, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 31: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0245]



[0246] Produktet fra Eksempel 29H ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/EtOH/MeOH/1,2-dikloretan/dietylamin (25/25/25/25/0,1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,69 (t, J=9,65 Hz, 2H) 1,82-2,06 (m, 6H) 2,09-2,26 (m, 4H) 3,04-3,23 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,73-3,90 (m, 4H) 4,06 (t, J=8,46 Hz, 2H) 5,05-5,21 (m, 2H) 5,29-5,44 (m, 2H) 6,21-6,32 (m, 2H) 6,67-6,86 (m, 2H) 7,05 (t, J=8,78 Hz, 2H) 7,18 (s, 1H) 7,23-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,02 Hz, 1H) 12,04 (d, J=14,96 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 32: (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol [0247]

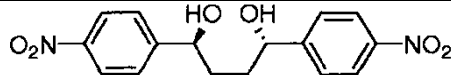


[0248] Til (S)-(-)-α,α-difenyl-2-pyrrolidinmetanol (2,71 g, 10,70 mmol) tilsatte man THF (80 mL) ved 23°C. Den meget tynne suspensjon ble behandlet med trimetylborat (1,44 g, 13,86 mmol) i løpet av 30 sekunder, og den dannede oppløsning ble blandet ved 23°C i 1 h.

Oppløsningen ble avkjølt til 16-19°C, og N,N-dietylanilinboran (21,45 g, 132 mmol) ble tilsatt dråpevis gjennom en sprøyte over 3-5 min (forsiktig: kraftig H₂-dannelse), mens den indre temperatur ble holdt ved 16-19°C. Etter 15 minutter hadde H₂-dannelsen opphørt. Til en atskilt beholder tilsatte man produktet fra Eksempel 1A (22,04 g, 95 vekt%, 63,8 mmol), fulgt av THF (80 mL), for å danne en oransje oppslemming. Etter avkjøling av oppslemmingen til 11°C, overførte man boranoppløsningen via en spørte til dionopslemmingen i løpet av 3-5 min. Under dette

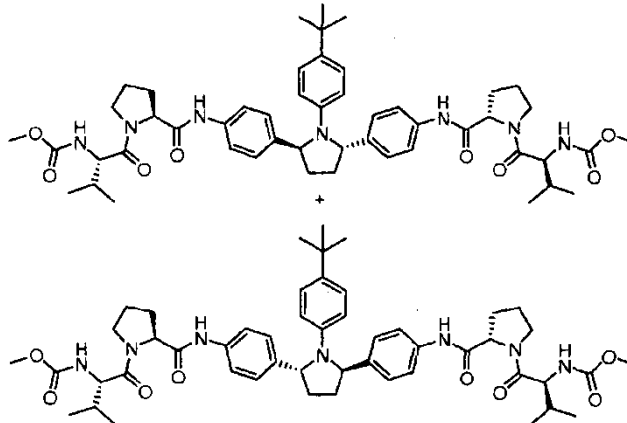
tidsrom steg den indre temperatur av oppslemmingen til 16°C. Etter fullført tilsetning holdt man reaksjonsblandingen ved 20-27°C i ytterligere 2,5 h. Etter at reaksjonen var fullført, avkjølte man blandingen til 5°C, og metanol (16,7 g, 521 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5-10 min, mens man holdt den indre temperatur <20°C (merk: kraftig H₂-dannelse). Etter at eksotermen hadde opphørt (ca. 10 min), justerte man temperaturen til 23°C, og reaksjonsblandingen ble omrørt inntil det hadde funnet sted en fullstendig oppløsning av de faste stoffer. Etylacetat (300 mL) og 1 M HCl (120 mL) ble tilsatt, og fasene ble fordelt. Den organiske fase ble deretter vasket suksessivt med 1 M HCl (2 x 120 mL), H₂O (65 mL) og 10% vandig NaCl (65 mL). De organiske stoffer ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Under inndampingen fant det sted krystallisasjon av produktet. Oppslemmingen ble varmet opp til 50°C, og heptan (250 mL) ble tilsatt i løpet av 15 min. Oppslemmingen fikk deretter stå under omrøring ved 23°C i 30 min og ble filtrert. Den våte kake ble vasket med 3:1 heptan:etylacetat (75 mL), og de oransje, krystallinske faste stoffer ble tørket ved 45°C i 24 h for å gi tittelforbindelsen (15,35 g, 99,3% ee, 61% utbytte), som var forurenset med 11% av meso-isomeren (vs. dl-isomer).

Eksempel 33: (1S,4S)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol [0249]



[0250] Produktet fra Eksempel 1A (30 g, 95 vekt%, 91,4 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 32, idet man brukte (R)-(-)-α,α-difenyl-2-pyrrolidinmetanol i stedet for (S)-(-)-α,α-difenyl-2-pyrrolidinmetanol, for å gi tittelforbindelsen (20,14 g, >99,55 ee, 61% utbytte) som var forurenset med 9,7% av meso-isomeren (vs. dl-isomer).

Eksempel 34: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl))bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0251]



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

[0252] Produktet fra Eksempel 1C (3,67 g, 7,51 mmol) og 4-tert-butylanilin (11,86 ml, 75 mmol) i DMF (40 ml) ble omrørt under nitrogen ved 50°C i 4 h. Den dannede blanding ble fortynnet i etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 minutter og filtrert for å fjerne faste partikler. Filtratets organiske sjikt ble vasket to ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat i heksan (5% til 30%) for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble trituret i et minimalt volum 1:9 etylacetat/heksan for å gi et lysegult fast stoff som en blanding av trans- og cis-isomerer (1,21 g, 36%).

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

[0253] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 34A (1,1 g, 2,47 mmol) i etanol (20 ml) og THF (20 ml) tilsatte man PtO₂ (0,22 g, 0,97 mmol) i en 50 ml trykkolbe, og det hele ble omrørt under 30 psi hydrogen ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat i heksan (20% til 60%). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer (trans-isomer, 0,51 g, 54%).

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

[0254] Til en blanding av produktet fra Eksempel 34B (250 mg, 0,648 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (307 mg, 1,427 mmol) og HATU (542 mg, 1,427 mmol) i DMSO (10 ml) tilsatte man Hunigs base (0,453 ml, 2,59 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat i heksan (10% til 50%) for å gi tittelforbindelsen (500 mg, 99%).

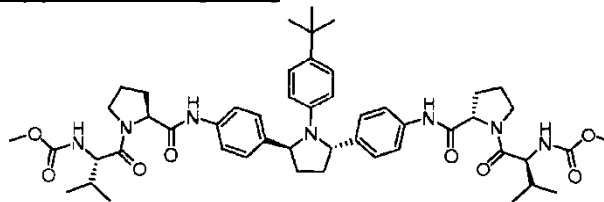
Eksempel 34D: (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid og (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0255] Til produktet fra Eksempel 34C (498 mg, 0,638 mmol) i diklormetan (4 ml) tilsatte man TFA (6 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom 3:1 CHCl₃:isopropylalkohol og mettet vandig NaHCO₃. Det vandige sjikt ble igjen ekstrahert med 3:1 CHCl₃:isopropylalkohol. De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (345 mg, 93%).

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

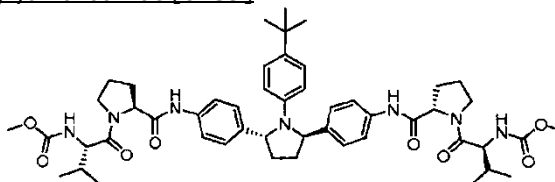
[0256] Produktet fra Eksempel 34D (29,0 mg, 0,050 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) og N-metylmorfolin (0,027 ml, 0,250 mmol) ble slått sammen i DMF (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat i heksan (50% til 80%) for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble tritureret med etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (13 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,59-1,65 (m, 2H) 1,79-2,04 (m, 8H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,41-2,46 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,67 (m, 2H) 3,76-3,86 (m, 2H) 4,00 (t, J=7,56 Hz, 2H) 4,39-4,46 (m, 2H) 5,15 (d, J=7,00 Hz, 2H) 6,17 (d, J=7,70 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=7,37 Hz, 4H) 7,30 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,24 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H); (ESI+) m/z 895 (M+H)⁺. Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 35: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0257]



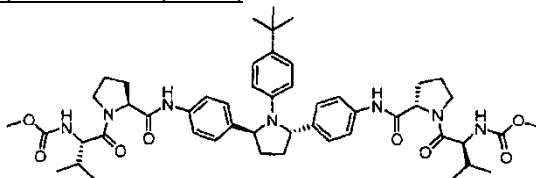
[0258] Produktet fra Eksempel 34E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 2:1-blanding av heksan:(2:1 isopropylalkohol:EtOH). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, J=5,42 Hz, 2H) 1,80-2,04 (m, 8H) 2,09-2,19 (m, 2H) 2,44-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,59-3,66 (m, 2H) 3,77-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, J=8,40 Hz, 2H) 4,42 (dd, J=7,86,4,83 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,35 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 36: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,SR)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0259]



[0260] Produktet fra Eksempel 34E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 2:1-blanding av heksan:(2:1 isopropylalkohol:EtOH). Tittelforbindelsen var den andre av 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,87 (d, J=6,51 Hz, 6H) 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, J=5,53 Hz, 2H) 1,82-2,04 (m, 8H) 2,09-2,18 (m, 2H) 2,41-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,67 (m, 2H) 3,75-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, J=7,26 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 4,88 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,18 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,46 Hz, 4H) 7,31 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,49 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,98 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 37: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0261]



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

[0262] Til en blanding av (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (19,66 g, 112 mmol) og N-hydroksysuksinimid (13,29 g, 116 mmol) tilsatte man etylacetat (250 ml), og blandingen ble avkjølt til 0-5°C. Diisopropylkarbodiimid (13,88 g, 110 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 0-5°C i omtrent 1 time. Reaksjonsblanding ble varmet opp til romtemperatur. De faste stoffer (diisopropylurea-biprodukt) ble filtrert og skylt med etylacetat.

Filtratet ble inndampet til en olje under vakuum. Isopropylalkohol (200 ml) ble tilsatt til oljen, og blandingen ble varmet opp til ca. 50°C for å erholde en homogen oppløsning. Etter avkjøling dannedes krystallinske faste stoffer. De faste stoffer ble filtrert og vasket med isopropylalkohol (3 x 20 ml) og tørket for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (23,2 g, 77% utbytte).

Eksempel 37B: (S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre

[0263] Til en blanding av L-prolin (4,44 g, 38,6 mmol), vann (20 ml), acetonitril (20 ml) og DIEA (9,5 g, 73,5 mmol) tilsatte man en oppløsning av produktet fra Eksempel 37A (10 g, 36,7 mmol) i acetonitril (20 mL) i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Oppløsningen ble inndampet under vakuum for å fjerne acetonitril. Til den dannede klare vannoppløsning tilsatte man 6N HCl (9 ml) inntil pH-2. Oppløsningen ble overført til en separasjonstrakt, 25% NaCl (10 ml) ble tilsatt, blandingen ble ekstrahert med etylacetat (75 ml) og deretter igjen med etylacetat (6 x 20 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med 25% NaCl (2 x 10 ml). Løsemidlet ble inndampet for å gi en tyktflytende olje. Heptan ble tilsatt, og løsemidlet ble inndampet for å gi et skum, som ble tørket under høyvakuum. Dietyleter ble tilsatt, og løsemidlet ble inndampet for å gi et skum, som ble tørket under høyvakuum for å gi tittelforbindelsen (10,67 g) som et hvitt fast stoff.

[0264] Forbindelsen fra Eksempel 37B kan også fremstilles i henhold til den følgende prosedyre:

[0265] I en kolbe fylte man L-valine (35 g, 299 mmol), 1N natriumhydroksidoppløsning (526 ml, 526 mmol) og natriumkarbonat (17,42 g, 164 mmol). Blandingens ble omrørt i 15 min for å løse opp de faste stoffer og deretter avkjølt til 15°C. Metylklorformiat (29,6 g, 314 mmol) ble tilsatt langsomt til reaksjonsblandingen. Blandingens ble deretter omrørt ved romtemperatur i 30 min. Blandingens ble avkjølt til 15°C og pH ble justert til ~5,0 med konsentrert HCl-oppløsning. 100 mL 2-methyrtetrahydrofuran (2-MeTHF) ble tilsatt, og justeringen av pH fortsatte inntil pH nådde ~2,0. 150 mL 2-MeTHF ble tilsatt, og blandingens ble omrørt i 15 min. Sjøktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med 100 mL 2-MeTHF. Det sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og filtrert, og Na₂SO₄-kaken ble vasket med 50 mL 2-MeTHF. Produktløsningen ble inndampet til ~100 mL og skylt to ganger med 120 mL IPAc. 250 mL heptan ble langsomt tilsatt, og deretter ble blandingens volum inndampet til 300 mL. Blandingens ble varmet opp til 45°C, og man tilsatte 160 mL heptan. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur i 2h, omrørt i 30 min, filtrert og vasket med 2-MeTHF/heptan-blanding (1:7, 80 mL). Den våte kake ble tørket ved 55°C i 24 h for å gi 47,1 g Moc-L-Val-OH-produkt som et hvitt fast stoff (90%).

[0266] Moc-L-Val-OH (150 g, 856 mmol), HOBt-hydrat (138 g, 899 mmol) og DMF (1500 ml) ble fylt i en kolbe. Blandingens ble omrørt i 15 min for å gi en klar oppløsning. EDC-hydroklorid (172 g, 899 mmol) ble tilsatt, og det hele ble blandet i 20 min. Blandingens ble avkjølt til 13°C, og (L)-prolinbenzylesterhydroklorid (207 g, 856 mmol) ble tilsatt. Trietylamin (109 g, 1079 mmol) ble deretter tilsatt i løpet av 30 min. Den dannede suspensjon ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15°C og 1500 mL 6,7% NaHCO₃ tilsatt i løpet av 1,5 h, fulgt av tilsetning av 1200 mL vann i løpet av 60 min. Blandingens ble omrørt ved romtemperatur i 30 min, filtrert og vasket med vann/DMF-blanding (1:2, 250 mL) og deretter med vann (1500 mL). Den våte kaken ble tørket ved 55°C i 24 h for å gi 282 g produkt som et hvitt fast stoff (90%).

[0267] De dannede faste stoffer (40 g) og 5% Pd/alumina ble fylt i en Parr-reaktor fulgt av THF (160 mL). Reaktoren ble forseglest og spylt med nitrogen (6 x 20 psig) fulgt av en spyling med hydrogen (6 x 30 psig). Reaktoren ble trykksatt til 30 psig med hydrogen og rystet ved romtemperatur i omtrent 15 timer. Den dannede oppslemming ble filtrert gjennom et GF/F-filter og inndampet til omtrent 135 g oppløsning. Heptan ble tilsatt (120 mL), og oppløsningen ble omrørt

inntil det dannedes faste stoffer. Etter ytterligere 2-3 timer tilsatte man ytterligere heptan dråpevis (240 mL), og oppslemmingen ble omrørt i omtrent 1 time og deretter filtrert. De faste stoffer ble tørket for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 37C: (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat

5 **[0268]** Produktet fra Eksempel 32 (5,01 g, 13,39 mmol) ble slått sammen med 2-metyltetrahydrofuran (70 mL) og avkjølt til -5°C, og N,N-diisopropyletylamin (6,81 g, 52,7 mmol) ble tilsatt i løpet av 30 sekunder. Atskilt lagde man en oppløsning av metansulfonsyreanhydrid (6,01 g, 34,5 mmol) i 2-metyltetrahydrofuran (30 mL) og tilsatte denne til diolopslemmingen i løpet av 3 min., mens man holdt den indre temperatur mellom -15°C og -25°C. Etter omrøring i 5 min ved -15°C, fjernet man kjølebadet, og reaksjonsblandingen fikk langsomt varmes opp til 23°C og ble omrørt i 30 minutter. Etter at reaksjonen var fullført, ble den urensede oppslemming umiddelbart ført videre til det neste trinn.

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

15 **[0269]** Til den urensede produktoppløsning fra Eksempel 37C (7,35 g, 13,39 mmol) tilsatte man 4-tert-butylanilin (13,4 g, 90 mmol) ved 23°C i løpet av 1 minutt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 65°C i 2 h. Etter fullføring ble reaksjonsblandingen avkjølt til 23°C og fortynnet med 2-metyltetrahydrofuran (100 mL) og 1 M HCl (150 mL). Etter atskillelse av fasene, ble den organiske fase behandlet med 1 M HCl (140 mL), 2-metyltetrahydrofuran (50 mL), og 25 vekt% vandig NaCl (100 mL), og fasene ble atskilt. Den organiske fase ble vasket med 20 25 vekt% vandig NaCl (50 mL), tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet under vakuum til ca. 20 mL. Heptan (30 mL) og ytterligere 2-metyltetrahydrofuran ble tilsatt for å indusere krystallisasjon. Oppslemmingen ble inndampet ytterligere, ytterligere heptan (40 mL) ble tilsatt langsomt, og oppslemmingen ble filtrert mens man vasket med 2-metyltetrahydrofuran:heptan (1:4, 20 mL). De faste stoffer ble suspendert i MeOH (46 mL) i 3 h og filtrert, og det våte faste stoff ble vasket med 25 ytterligere MeOH (18 mL). Det faste stoff ble tørket ved 45°C i en vakuumovn i 16 h for å gi tittelforbindelsen (3,08 g, 51% utbytte fra 2 trinn).

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

30 **[0270]** Til en 160 ml Parr-omrører hydrogeneringsbeholder tilsatte man produktet fra Eksempel 37D (2 g, 4,49 mmol) fulgt av 60 ml THF og Raney-nikkel Grace 2800 (1 g, 50 vekt% (tørr basis)) under en strøm av nitrogen. Reaktoren ble satt sammen og spylt med nitrogen (8 x 20 psig) fulgt av spyling med hydrogen (8 x 30 psig). Reaktoren ble deretter trykksatt til 30 psig med hydrogen, og omrøring (700 rpm) startet og fortsatte i til sammen 16 h ved romtemperatur. Oppslemmingen ble filtrert ved vakuumfiltrering ved bruk av et GF/F Whatman-glassfiberfilter. Inndamping av filtratet for å gi en oppslemming, fulgt av tilsetning av heptan og filtrering, gav 35 urensset tittelforbindelse, som ble tørket og brukt direkte i neste trinn.

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

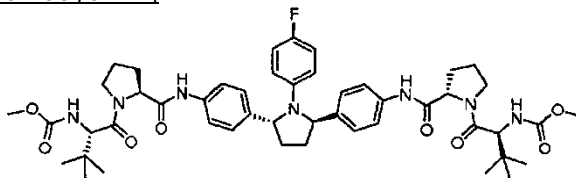
40 **[0271]** Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 37E (1,64 g, 4,25 mmol) i DMF (20 mL), produktet fra Eksempel 37B (2,89 g, 10,63 mmol) og HATU (4,04 g, 10,63 mmol) i DMF (150 mL) tilsatte man trietylamin (1,07 g, 10,63 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. I reaksjonsblandingen helte man 20 mL vann, den dannede hvite felning ble filtrert, og det faste stoff ble vasket med vann (3x5 mL). Det faste stoff ble blåsetørket i 1h. Det urensede materiale ble strøket på en silikagelkolonne og eluert med en gradient som startet med 45 etylacetat/heptan (3/7) og endte med rent etylacetat. De ønskede fraksjoner ble slått sammen og løsemidlet ble avdestillert for å gi et meget lyst gult fast stoff, som ble tørket ved 45°C i en vakuumovn med nitrogenspyling i 15 h for å gi tittelforbindelsen (2,3 g, 61% utbytte). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, $J=6,61$ Hz, 6H) 0,93 (d, $J=6,72$ Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,63 (d, $J=5,42$ Hz, 2H) 1,80-2,04 (m, 8H) 2,09-2,19 (m, 2H) 2,44-2,47 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,59-3,66 (m, 2H) 3,77-3,84 (m, 2H) 4,02 (t, $J=8,40$ Hz, 2H) 4,42 (dd, $J=7,86, 4,83$ Hz, 2H) 5,14 (d, $J=6,18$ Hz, 2H) 6,17 (d, $J=8,67$ Hz, 2H) 6,94 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,46$ Hz, 4H) 7,31 (d, $J=8,35$ Hz, 2H) 7,50 (d, $J=8,35$ Hz, 4H) 9,98 (s, 2H).

[0272] Alternativt suspenderes produktet fra eksempel 37E (11,7 g, 85 vekt%, 25,8 mmol) og produktet fra eksempel 37B (15,45 g, 56,7 mmol) i EtOAc (117 mL), diisopropyletylamin (18,67 g, 144 mmol) tilsettes, og oppløsningen avkjøles til 0°C. I en atskilt kolbe løser man opp 1-propanfosfonsyre-cyklisk anhydrid (T3P®) (46,0 g, 50 vekt% i EtOAc, 72,2 mmol) i EtOAc (58,5 mL) og fyller dette i en tilsetningstrakt. T₃P-oppløsningen tilsettes dråpevis til reaksjonsblandingen i løpet av 3-4 h, og det hele omrøres inntil reaksjonen er fullført. Reaksjonsblandingen varmes opp til romtemperatur og vaskes med 1M HCl/7,5 vekt% NaCl (100 mL), vaskes deretter med 5% NaHCO₃ (100 mL) og vaskes deretter med 5% NaCl-oppløsning (100 mL). Oppløsningen inndampes til ca. 60 mL, EtOH (300 mL) tilsettes, og oppløsningen inndampes til 84 g oppløsning.

[0273] En porsjon av EtOH-oppløsningen av produkt (29 g) ble varmet opp til 40°C, og man tilsatte 134 g 40 vekt% EtOH i H₂O. En oppslemming av kimer i 58% vekt/vekt EtOH/H₂O ble tilsatt, og det hele fikk stå under omrøring ved 40°C i flere timer og ble deretter avkjølt til 0°C. Oppslemmingen ble deretter filtrert og vasket med 58% vekt/vekt EtOH/H₂O. Produktet ble tørket ved 40-60°C under vakuum og deretter rehydrert ved å plassere en skål med vann i vakuumovnen for å gi tittelforbindelsen. Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 38: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3,3-dimetyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0274]



Eksempel 38A: (1S,4S)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat

[0275] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 37C, idet man brukte produktet fra Eksempel 33 i stedet for produktet fra Eksempel 32.

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

[0276] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 37D, idet man brukte 4-fluoranilin i stedet for 4-*tert*-butylanilin.

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

[0277] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 38B (2,34 g, 5,74 mmol) i 1:1 etanol:THF (60 ml) i en 250 mL trykkolbe av rustfritt stål tilsatte man PtO₂ (0,47 g, 2,06 mmol), og den dannede blanding ble plassert under H₂-trykk (30 psi) og omrørt ved romtemperatur i 90 min. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran, og filtratet ble inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-65% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (0,736 g, 37%).

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

[0278] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 38C (3,54 g, 10,19 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (5,48 g, 25,5 mmol) og HATU (9,69 g, 25,5 mmol) i vannfritt NMP (50 mL) tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (5,29 ml, 30,6 mmol), og

reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 30-45 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (500 mL). Det felte produkt ble filtrert og vasket med vann (3 x 100 mL), natriumbikarbonatoppløsning (50 mL) og vann (50 mL). Produktet ble tørket ved 40°C i 15 h. Dette materiale (8,5 g) ble ført gjennom en pute av silikagel og eluert med etylacetat for å gi produktet som et hvitt fast stoff (7,9 g, 99%).

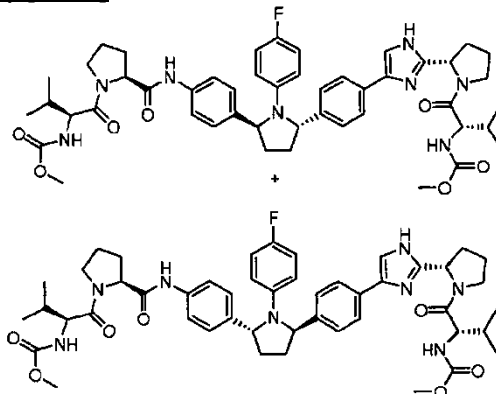
Eksempel 38E: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0279] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 38D (7,9 g, 10,65 mmol) i diklormetan (50 mL) tilsatte man 5M HCl-oppløsning i isopropylalkohol (50 mL), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Løsemidlet ble inndampet ved rotasjonsfordampning under vakuum, og det ubehandlede materiale ble tatt opp i diklormetan som inneholdt 20% metanol (200 mL). Oppløsningen ble vasket med 5% ammoniumhydroksidoppløsning (90 mL) og saltvann (50 mL) og tørket over MgSO₄. Oppløsningen ble filtrert og inndampet for å gi 6,5 g urensset produkt. Dette materiale ble rekrySTALLISERT fra etylacetat/heptan (8/2) for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 87% utbytte).

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

[0280] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 38E (4,14 g, 7,64 mmol), (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (3,62 g, 19,11 mmol) og EDAC (3,66 g, 19,11 mmol) i vannfritt DMF (80 mL) tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (2,96 g, 22,93 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Reaksjonsblandingen helt i 400 mL vann, og den dannede hvite felning ble filtrert og vasket med vann (3x50 mL), natriumbikarbonat (50 mL) og vann (50 mL) og tørket ved 45°C i en vakuumovn med nitrogenspyling i 15 h for å gi 7,0 g urensset produkt. Det urensede materiale ble strøket på en silikagelkolonne (150 g silika) og eluert med en gradient som startet med etylacetat/heptan (7/3) og endte med etylacetat. De ønskede fraksjoner ble slått sammen og løsemidlet ble avdestillert for å gi en meget lys gul olje, som ble trituret med MTBE/heptan (1:9) i 1h. Det således erholdte hvite faste stoff ble filtrert og tørket i en vakuumovn med nitrogenspyling for å gi 6,1 g produkt. Det faste stoff 5,5 g ble løst opp i 16 mL metanol, og denne oppløsning ble tilsatt til vann (220 mL) i en 500 mL kolbe. Oppslemmingen ble omrørt i 30 minutter, og det faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket ved 45°C med nitrogenspyling i 15 h for å gi tittelforbindelsen (5,4 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,64 (d, J=5,53 Hz, 2H) 1,78-1,93 (m, 6H) 1,94-2,06 (m, 2H) 2,09-2,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 3,72-3,83 (m, 2H) 4,20 (d, J=8,89 Hz, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 5,42 Hz, 2H) 5,16 (d, J=6,29 Hz, 2H) 6,20 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H) 6,77 (t, J=8,95 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,50 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,99 (s, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 39: *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-{(2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12) og *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-{(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}-fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12) [0281]



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

[0282] Man tilsatte benzen (108 mL) til vannfritt sink(II) klorid (19,62 g, 144 mmol), fulgt av tilsetning av dietylamin (11,16 mL, 108 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (10,32 mL, 108 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Man tilsatte 2-brom-1-(4-bromfenyl)etanon (20 g, 72,0 mmol) og 1-(4-nitrofenyl)etanon (17,83 g, 108 mmol) sammen og omrørte blandingen i 18 h. Man tilsatte 5% vandig svovelsyre (50 mL) og omrørte kraftig, og deretter ble produktet samlet ved filtrering, skylt med benzen, vann, metanol og diklormetan og tørket under vakuum for å gi produktet (15,0 g, 58% utbytte, fargeløst pulver).

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

[0283] Man løste opp produktet fra Eksempel 39A (3,64 g, 10,05 mmol) i etanol (67 mL) og tilsatte natriumborhydrid (0,837 g, 22,11 mmol) porsjonsvis. Etter omrøring i 1 h ved romtemperatur, ble blandingen filtrert gjennom celitt og vasket med metanol og etylacetat, og filtratet ble inndampet til et fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i etylacetat (200 mL) og ekstrahert med 1N vandig HCl (200 mL) og deretter saltvann, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet til en fargeløs olje (3,68 g, 100%), som ble brukt direkte i den neste omsetning.

Eksempel 39C: 1-(4-bromfenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-dioldimetansulfonat

[0284] Man løste opp produktet fra Eksempel 39B (3,68 g, 10,05 mmol) i diklormetan (167 mL) og avkjølte oppløsningen i et isbad, fulgt av tilsetning av trietylamin (4,20 mL, 30,1 mmol) og metansulfonylchlorid (1,96 mL, 25,1 mmol) dråpevis. Etter omrøring i 15 min, ble oppløsningen inndampet til et fast stoff (5,25 g, 100%), som ble brukt direkte i neste reaksjon.

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

[0285] Man løste opp produktet fra Eksempel 39C (5,25 g, 10,05 mmol) i DMF (31 mL) og tilsatte deretter 4-fluoranilin (9,65 mL, 101 mmol) og varmet opp oppløsningen til 50°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og 1N vandig HCl ble tilsatt (100 mL), hvorefter man ekstraherte med etylacetat (2 x 200 mL), og vasket de sammenslåtte organiske ekstrakter med saltvann, tørket og inndampet dem til en ravgul olje, til hvilken man tilsatte metanol (10 mL), og etter 3 h dannedes et gult fast stoff (1,05 g, 24%) som tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av trans-pyrrolidinisomerer.

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

[0286] Man løste opp produktet fra Eksempel 39D (1,05 g, 2,38 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaboran) (0,725 g, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]-

diklorpalladium(II) (0,194 g, 0,238 mmol) og kaliumacetat (0,35 g, 3,57 mmol) i dioksan (20 mL) og boblet deretter nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min og varmet deretter opp til 100°C i 1,5 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og deretter filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat (20 mL). Filtratet ble tørket og inndampet, og residuet ble renset ved

5 kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 10-50% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,09 g, 94%) som et gult fast stoff og en 1:1-blanding av trans-stereoisomerer.

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

10 **[0287]** Man løste opp produktet fra Eksempel 39E (1,05 g, 2,15 mmol), produktet fra Eksempel 26D (0,748 g, 2,365 mmol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,176 g, 0,215 mmol) i en blanding av toluen (10 mL), etanol (10 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonatoppløsning (2,58 mL, 2,58 mmol) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, hvorefter man varmet opp til 90°C i 3 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og
15 vann (20 mL) ble tilsatt, hvorefter man ekstraherte med diklormetan (50 mL), deretter tørket og inndampet, og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-100% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 g, 72%) som et gult fast stoff og en 1:1-blanding av trans-stereoisomerer.

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

20 **[0288]** Man løste opp produktet fra Eksempel 39F (300 mg, 0,502 mmol) i etanol (5 mL) og THF (5 mL) og deretter tilsatte man platin(IV) oksid (22,8 mg, 0,1 mmol) og en hydrogenballong og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 2,5 h. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt og vasket med metanol (10 mL) og deretter inndampet for å gi tittelforbindelsen
25 (285 mg, 100%) som et fargeløst halvfast stoff og en 1:1-blanding av stereoisomerer.

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

[0289] Man løste opp produktet fra Eksempel 39G (285 mg, 0,502 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (162 mg, 0,753 mmol), HATU (305 mg, 0,803 mmol)
30 og Hunigs base (0,263 mL, 1,506 mmol) i DMSO (5 mL) og omrørte ved romtemperatur i 1 h. Diklormetan (50 mL) ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med vann (2 x 50 mL), det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet, og residuet ble løst opp i metanol (10 mL), fulgt av tilsetning av kaliumkarbonat (400 mg, 2,89 mmol) og omrøring av den klargule oppløsning ved romtemperatur i 30 min. Oppløsningen ble deretter filtrert og filtratet inndampet til en olje, som ble løst opp i en
35 95:5 diklormetan/metanol-blanding (50 mL) og ekstrahert med vann (20 mL). Det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet for å gi tittelproduktet (350 mg, 91%) som et lysegult fast stoff og en 1:1-blanding av stereoisomerer.

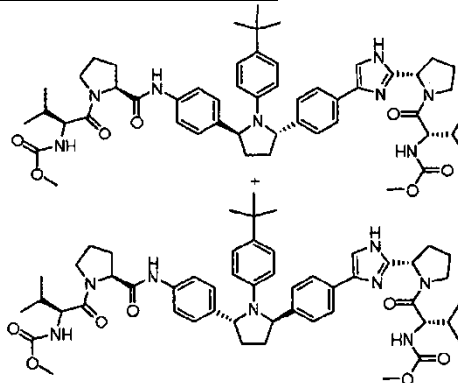
Eksempel 39I: (2S)-N-(4-(1-(4-fluorfenyl)-5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)-fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamidhydrokloridsalt

40 **[0290]** Man løste opp produktet fra Eksempel 39H (350 mg, 0,458 mmol) i en 4M saltsyre i dioksan-oppløsning (6 mL) og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 30 min og inndampet deretter blandingen under høyvakuum til et fast stoff (ca. 310 mg) som et hydrokloridsalt, som ble brukt direkte i neste reaksjon.

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

[0291] Til en blanding av produktet fra Eksempel 39I (300 mg, 0,45 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (173 mg, 0,99 mmol) og HATU (428 mg, 1,125 mmol) i DMSO (5 ml) tilsatte man Hunigs base (0,786 mL, 4,5 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Diklormetan (50 mL) ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med vann (2 x 25 mL), det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet, residuet ble løst opp i metanol (15 mL) fulgt av tilsetning av kaliumkarbonat (300 mg, 2,17 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 20 min. Oppløsningen ble deretter filtrert og filtratet inndampet til en olje, som ble løst opp i en 95/5 diklormetan/metanol-blanding (50 mL) og ekstrahert med vann (20 mL). Det organiske ekstrakt ble tørket og inndampet og residuet renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-25% metanol i diklormetan for å gi tittelforbindelsen (0,13 g, 33%) som et fargeløst fast stoff og som en 1:1-blanding av diastereomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 40: *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-{(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}-fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12) og *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12) [0292]



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

[0293] Produktet fra Eksempel 39C (10,86 g, 20,79 mmol), DMF (65 mL) og 4-*tert*-butylanilin (26,5 mL, 166 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39D for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 50%, gult fast stoff) som en blanding av *cis*- og *trans*-pyrrolidin-stereoisomerer.

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

[0294] Produktet fra Eksempel 40A (2,0 g, 4,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (1,27 g, 5,01 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,681 g, 0,834 mmol) og kaliumacetat (0,614 g, 6,26 mmol) i dioksan (35 mL) ble omsatt i

henhold til prosedyren i Eksempel 39E for å gi tittelforbindelsen (1,5 g, 68%, gult fast stoff) som en blanding av stereoisomerer.

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

[0295] Produktet fra Eksempel 40B (0,7 g, 1,33 mmol), (S)-tert-butyl-2-(4-hromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (0,462 g, 1,463 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]-diklorpalladium(II) (0,109 g, 0,133 mmol) i en blanding av toluen (6 mL), etanol (6 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonatoppløsning (1,6 mL, 1,6 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39F for å gi tittelforbindelsen (0,66 g, 78%, gult fast stoff) som en blanding av stereoisomerer.

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

[0296] Produktet fra eksempel 40C (1,37 g, 2,153 mmol) i etanol (10 mL) og THF (10 mL) ble deretter tilsatt platin(IV)oksid (196 mg, 0,862 mmol) og en hydrogenballong, og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 48 h. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet i henhold til prosedyren i Eksempel 39G for å gi tittelforbindelsen (1,3 g, 100%) som en blanding av stereoisomerer.

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

karboksylat

[0297] Produktet fra Eksempel 40D (1,3 g, 2,146 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylsyre (1,386 g, 6,44 mmol), HATU (1,305 g, 3,43 mmol) og Hunigs base (1,124 mL, 6,44 mmol) i DMSO (20 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39H for å gi tittelforbindelsen (1,01 g, 59%) som en blanding av stereoisomerer.

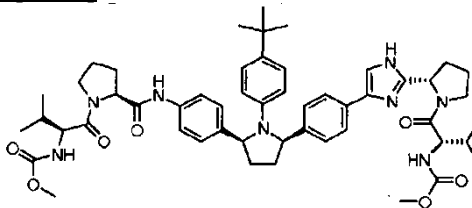
Eksempel 40F: (2R)-N-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamidhydrokloridsalt

[0298] Produktet fra Eksempel 40E (610 mg, 0,76 mmol) i en 2M saltsyre i dioksan-oppløsning (10 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39I for å gi tittelforbindelsen (495 mg) som et hydrokloridsalt og en blanding av stereoisomerer.

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

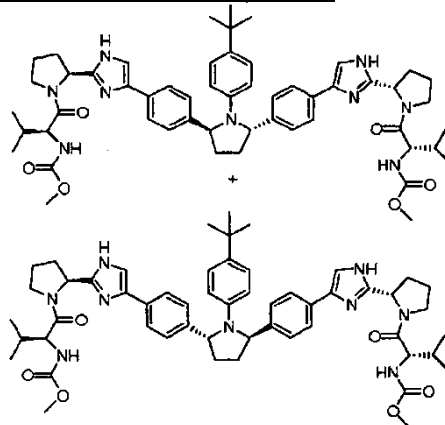
[0299] Produktet fra Eksempel 40F (372 mg, 0,617 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (324 mg, 1,851 mmol), HATU (821 mg, 2,16 mmol) i DMSO (6 mL) og Hunigs base (1,078 mL, 6,17 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39J, og deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renses ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (68 mg, 12% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1:1-blanding av diastereomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80-0,96 (m, 12H), 1,10 (s, 9H), 1,65 (d, J=6,07 Hz, 2H), 1,82-2,04 (m, 8H), 2,07-2,20 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 3H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,43 (dd, J=7,97, 4,93 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=6,99, 2,87 Hz, 1H), 5,17 (d, J=6,40 Hz, 2H), 6,20 (d, J=8,89 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,51, 2,87 Hz, 4H), 7,30 (t, J=9,11 Hz, 2H), 7,37 (d, J=1,84 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,02 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,68 (s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 41: *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-(4-{(2*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}-fenyl)-*L*-prolinamid (ACD v12) [0300]



[0301] Produktet fra Eksempel 40F (493 mg, 0,818 mmol), (*S*)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (430 mg, 2,454 mmol) og HATU (1088 mg, 2,86 mmol) i DMSO (8,2 mL) og Hunigs base (1,5 mL, 8,59 mmol) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39J. Deretter ble residuet fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensset ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (80 mg, 11% utbytte, hvitt fast stoff). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,89-1,04 (m, 12H), 1,20 (s, 9H), 1,86-2,12 (m, 10H), 2,15-2,27 (m, 3H), 2,43-2,49 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,52 (dd, *J*=7,86, 4,61 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=5,20 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J*=6,99, 3,31 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=8,78 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=1,73 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,81 Hz, 4H), 7,65 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 7,77 (d, *J*=8,24 Hz, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,76 (s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 42: dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0302]



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

[0303] Produktet fra Eksempel 26E (3,42 g, 8,63 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 39B for å gi tittelproduktet (3,45 g, 100% utbytte, fargeløs olje).

Eksempel 42B: 1,4-bis(4-bromfenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat

[0304] Produktet fra Eksempel 42A (3,45 g, 8,63 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 39C for å gi tittelproduktet (4,8 g, 100%).

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

[0305] Produktet fra Eksempel 42B (5,2 g, 9,35 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 39D, idet man brukte 4-*tert*-butylanilin (11,91 mL, 74,8 mmol) i stedet for 4-fluoranilin for å gi tittelproduktet (3,89 g, 81%) som en blanding av isomerer.

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

[0306] Man løste opp produktet fra Eksempel 42C (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]-diklorpalladium(II) (0,617 g, 0,756 mmol) og kaliumacetat (3,34 g, 34,0 mmol) i dimetoksyetan (70 mL) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, og varmet deretter opp til 85°C i 1 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og deretter filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat (20 mL), filtratet ble tørket og deretter inndampet, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-10% etylacetat i heksan, fulgt av triturering av det dannede faste stoff med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (1,14 g, 25%) som en 1:1-blanding av trans-stereoisomerer.

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

[0307] Man løste opp produktene fra Eksempel 42D (0,915 g, 1,506 mmol), produktet fra Eksempel 26D (1,429 g, 4,52 mmol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (0,123 g, 0,151 mmol) i en blanding av toluen (7 mL), etanol (7 mL) og en 2N vandig natriumbikarbonatoppløsning (2,64 mL, 5,28 mmol) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, og deretter opp ved 100°C i 3 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, vann (20 mL) ble tilsatt, og deretter ekstraherte man med diklormetan (50 mL), tørket og inndampet, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-80% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,93 g, 75%) som en 1:1-blanding av trans-stereoisomerer.

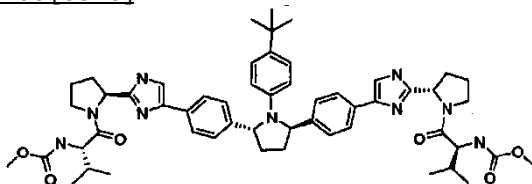
Eksempel 42F: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)hydrokloridsalt

[0308] Produktet fra Eksempel 42E (1,11 g, 1,344 mmol) i en 4M saltsyre i dioksan-oppløsning (5 mL) ble omsatt i henhold til prosedyren i Eksempel 39I for å gi tittelforbindelsen (1,12 g) som et hydrokloridsalt og en blanding av stereoisomerer.

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

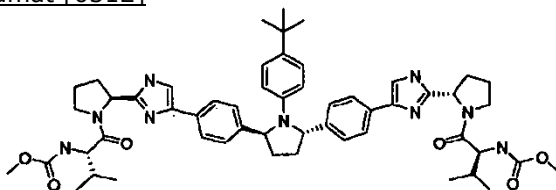
[0309] Til en blanding av produktene fra Eksempel 42F (1,04 g, 1,662 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,728 g, 4,15 mmol) og HATU (1,295 g, 3,41 mmol) i DMSO (20 mL) tilsatte man Hunigs base (2,322 mL, 13,29 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Vann (20 mL) ble tilsatt for å danne et fast stoff, som ble løst opp i diklormetan og rensed ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-5% metanol i diklormetan for å gi et fast stoff som ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensed ytterligere ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (92 mg, 6% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1:1-blanding av diastereomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 43: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0310]



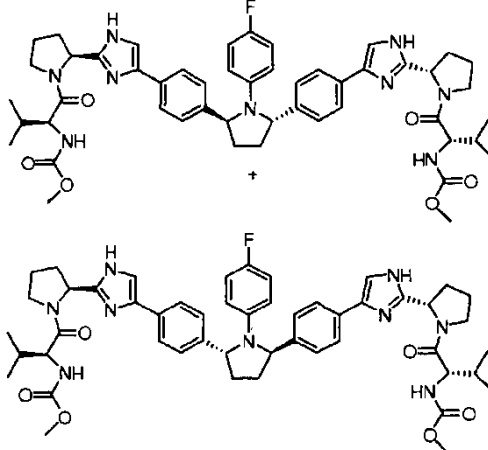
[0311] Produktet fra Eksempel 42G ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (80/10/10). Tittelforbindelsen var den første av 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 44: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0312]



[0313] Produktet fra Eksempel 42G ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (80/10/10). Tittelforbindelsen var den andre av 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 4,02-4,09 (m, 2H), 5,04 (dd, J=6,67, 3,20 Hz, 2H), 5,19 (t, J=6,18 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,57 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,16, 1,63 Hz, 2H), 7,14 (dd, J=8,19, 2,22 Hz, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J=1,19 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H), 11,67 (d, J=4,01 Hz, 2H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 45: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0314]



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

[0315] Produktet fra Eksempel 42B (5,2 g, 9,35 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 39D for å gi tittelproduktet (6,41 g, 48%) som en blanding av cis- og trans-isomerer.

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

[0316] Produktet fra Eksempel 45A (2,17 g, 4,57 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 42D og renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-15% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,65 g, 64%) som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer.

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

[0317] Produktet fra Eksempel 45B (1,0 g, 1,756 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 42E for å gi tittelproduktet (1,0 g, 72%) som en blanding av cis- og trans-isomerer.

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

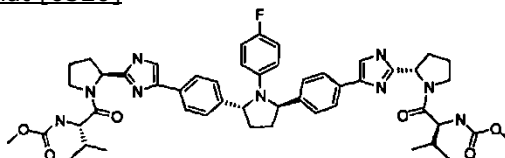
[0318] Man løste opp produktet fra Eksempel 45C (150 mg, 0,19 mmol) i diklormetan (1 mL) og TFA (1 mL) og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 1 h, hvorefter man inndampet blandingen under høyvakuum for å gi et fast stoff, som ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renset ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (62 mg, 55% utbytte) som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer som ble eluert før cis-isomeren.

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

[0319] Til en blanding av produktet fra Eksempel 45D (47 mg, 0,08 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (29 mg, 0,168 mmol) og HATU (61 mg, 0,16 mmol) i DMSO (0,8 mL) tilsatte man Hunigs base (0,035 mL, 0,2 mmol), og det hele ble omsatt i henhold

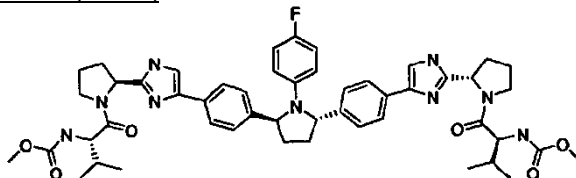
til prosedyren i Eksempel 39J, hvorefter residuet ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensed ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi tittelforbindelsen (54 mg, 75% utbytte, hvitt fast stoff) som en 1:1-blanding av diastereomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, *J*=8,13 Hz, 3H), 7,46-7,57 (m, *J*=8,24 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,84 Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, *J*=6,72 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*=8,40 Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 46: dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0320]



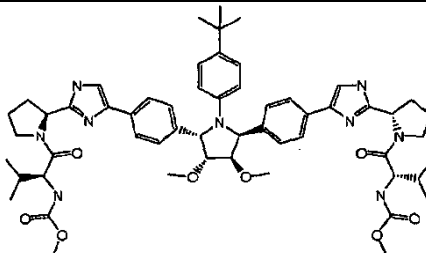
[0321] Produktet fra Eksempel 45E ble rensed ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (85/7,5/7,5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, *J*=8,13 Hz, 3H), 7,46-7,57 (m, *J*=8,24 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,84 Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, *J*=6,72 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*=8,40 Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 47: dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((4,4'-((2*S*,5*S*)-1-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0322]



[0323] Produktet fra Eksempel 45E ble rensed ved kiral kromatografi på en Chirapak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/MeOH (85/7,5/7,5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,62-12,13 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, *J*=8,13 Hz, 3H), 7,46-7,57 (m, *J*=8,24 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,84 Hz, 2H), 7,10-7,32 (m, 6H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, *J*=6,72 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*=8,40 Hz, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,05-2,21 (m, 4H), 1,94 (s, 6H), 1,64-1,78 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonassayer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 48: dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((4,4'-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl))bis(4,1-fenylen))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0324]



Eksempel 48A: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(benzyloksy)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-3,4-diol

[0325] Til en oppløsning av (1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolane-4,5-diyl)-dietan-1,2-diol (200 mg, 0,90 mmol) i metanol (6 ml) og diklormetan (3 ml) tilsatte man jodbenzendiacetat (696 mg, 2,16 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Oppløsningen ble inndampet, til residuet tilsatte man 0,1M H₂SO₄ (4 ml), og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 18 h. pH ble justert til ~6 med fast NaHCO₃, og 4-tert-butylanilin (287 µl, 1,80 mmol) ble tilsatt, fulgt av 4-benzyloksyfenylborsyre (369 mg, 1,62 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (4 ml), og det hele ble omrørt ved 60°C i 2 h. Løsemidlet ble inndampet og residuet løst opp i etylacetat, vasket med H₂O, 0,33M K₃PO₄ og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi urensset produkt, som ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med 0-20% etylacetat/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (249 mg, 46%).

Eksempel 48B: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(benzyloksy)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyprrolidin

[0326] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 48A (200 mg, 0,33 mmol) i THF (2,1 ml) og DMF (0,7 ml) ved 0°C tilsatte man porsjonsvis natriumhydrid, 60% i mineralolje (40,0 mg, 1,0 mmol), og omrøringen fortsatte ved 0°C i 20 min. Jodmetan (0,046 ml, 0,734 mmol) ble tilsatt, og omrøringen fortsatte ved romtemperatur over natten. Det hele ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet NH₄Cl, H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi urensset produkt, som ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med 0-20% etylacetat/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (170 mg, 80%).

Eksempel 48C: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyprrolidin-2,5-diyl)-difenol

[0327] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 48B (168 mg, 0,268 mmol) i etylacetat (3 ml) tilsatte man 10% palladium på karbon (17 mg), og kolben ble tømt for gass og fylt med H₂-gass. Oppløsningen ble omrørt under en ballong av H₂-gass i 20 h, filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat og metanol. Filtratet ble inndampet, og residuet ble azeotropisert med eter for å gi tittelforbindelsen (120 mg, 100%) som et hvitt fast stoff.

Eksempel 48D: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksyprrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat)

[0328] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 48C (117 mg, 0,261 mmol) i DMF (1,3 ml) tilsatte man K₂CO₃ (81 mg, 0,588 mmol) og 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (0,101 ml, 0,575 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 100°C i 1 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat, vasket med H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi en olje, som ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med 0-20% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (195 mg, 73,7% utbytte).

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

[0329] Til et trykkrør tilsatte man produktet fra Eksempel 48D (193 mg, 0,191 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (102 mg, 0,401 mmol), dicykloheksyl-(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (X-Phos) (14,55 mg, 0,031 mmol), kaliumacetat (112 mg, 1,145 mmol) og dioksan (1,5 ml), og oppløsningen ble avgasset med N₂-gass i 30 min. Tris-(dibenzylidenacetone)dipalladium(O) (6,99 mg, 7,63 µmol) ble tilsatt, og avgassing ble fortsatt i ytterligere 10 min. Røret ble forsegle og varmet opp med omrøring ved 100°C over natten. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat, vasket med H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og filtratet ble behandlet med 3-(merkaptopropyl)silikagel i 1 h. Oppløsningen ble filtrert og løsemidlet fjernet for å gi et gult fast stoff, som ble rensset ved kromatografi på silikagel under

eluering med 0-20% etylacetat/heksan for å gi tittelforbindelsen (99 mg, 78% utbytte) som et hvitt fast stoff.

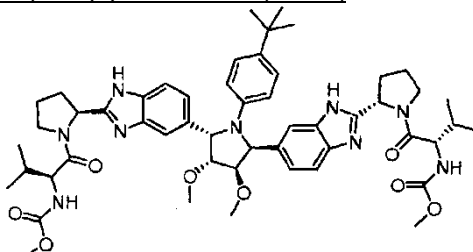
Eksempel 48F: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0330] I et forseglet rør kombinerte man produktet fra Eksempel 48E (97 mg, 0,145 mmol), produktet fra Eksempel 26D (115 mg, 0,363 mmol), 1 M Na₂CO₃ (0,363 ml, 0,363 mmol), EtOH (1,0 ml) og toluen (1,0 ml), og oppløsningen ble avgasset med N₂-gass i 30 min. 1,1'-Bis-(difenyfosfino)ferrocendiklorpalladium(II)diklormetankompleks (10,63 mg, 0,015 mmol) ble tilsatt, og avgassingens fortsatte i ytterligere 10 min. Røret ble forseglet og varmet opp ved 100°C i 3 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med etylacetat og filtrert gjennom celitt, og residuet ble vasket med etylacetat. Filtratet ble inndampet under vakuum, og det dannede materiale ble rensert ved kromatografi på silikagel ved bruk av en 12g-silikagelkolonne under eluering med 0-2% metanol/diklormetan for å gi tittelforbindelsen (85 mg, 66,1% utbytte).

Eksempel 48G: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis-(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0331] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 48F (83 mg, 0,094 mmol) i diklormetan (1,0 ml) tilsatte man TFA (1,0 ml, 12,98 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble azeotropisert 2 ganger med diklormetan. Residuet ble plassert under vakuum i 1 h for å fjerne de siste spor av TFA. Til dette residuum (64,2 mg, 0,094 mmol) tilsatte man DMSO (500 µl) fulgt av (S)-2-(metoksy-karbonylamino)-3-metylbutansyre (41,1 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) og Hunigs base (82 µl, 0,469 mmol). pH ble sjekket, og man tilsatte ytterligere Hunigs base for å justere pH til ~9. Omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble fortynnet med etylacetat, vasket med H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi et urensset residuum. Rensing ble gjennomført ved kromatografi på silikagel under eluering med 0-4% metanol/diklormetan i løpet av 60 min for å gi tittelforbindelsen (7,5 mg, 8,01% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,86 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,86-2,02 (m, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,12-2,25 (m, 2H) 2,25-2,41 (m, 1H) 2,90-3,17 (m, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,74-3,89 (m, 2H) 4,16-4,26 (m, 2H) 4,26-4,37 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 2H) 5,26-5,32 (m, 2H) 5,33-5,41 (m, 2H) 6,28 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,89-6,99 (m, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,20 (s, 2H) 7,22 (s, 2H) 7,26 (s, 4H) 7,30-7,48 (br s, 1H) 7,58-7,82 (br s, 2H) 10,08-10,42 (br s, 1H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 49: Dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksypyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat **[0332]**



Eksempel 49A: (S)-tert-butyl-2-(2-amino-5-bromfenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0333] En oppløsning av 2-amino-4-bromanilin (6,0 g, 32,1 mmol), Boc-Pro-OH (6,90 g, 32,1 mmol) og HATU (13,42 g, 35,3 mmol) i tørt DMSO (160 mL) ble behandlet med diisopropyletylamin (14,0 mL, 10,4 g, 80 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h.

Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na_2SO_4) og inndamping under vakuum gav et brunt fast stoff, som ble brukt direkte i neste trinn.

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

[0334] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 49A i iseddik (75 mL) ble varmet opp til 60°C i 3 h. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med toluen og inndampet under vakuum. Resten av eddiksyren ble fjernet ved azeotropisering med toluen (2 x), og residuet ble kromatografert over en 360g-silikagelpatron under eluering med 25-75% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (10,0 g, 85%) som et lysebeige stivt skum.

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

[0335] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 49B (2,25 g, 6,14 mmol) i tørt THF (25 mL) ble behandlet med natriumhydrid (295 mg 60% i olje, 177 mg, 7,37 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble deretter behandlet med SEM-klorid (1,20 mL, 1,13 g, 6,76 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble inaktivert ved tilsetning av vann, og blandingen ble fortynnet med etylacetat. Blandingen ble ekstrahert med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na_2SO_4) og inndamping under vakuum gav en olje, som ble kromatografert over en 100 g silikagelpatron under eluering med 20-75% etylacetat i heksan. Disse prosedyrer gav produktet (2,24 g, 73%) som en tung olje, som stivnet etter å ha fått stå i flere dager. Denne blanding av begge regioisomere SEM-derivater ble ikke separert for bruk i neste trinn.

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

[0336] I et gjenforseglbart trykkrør avgasset man en oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 49C (2,24 g, 4,51 mmol), bis(pinakolato)dibor (1,26 g, 4,96 mmol) og kaliumacetat (1,33 g, 13,53 mmol) i tørr dioksan (23 mL) ved spyling med nitrogen i 30 min. Oppløsningen ble behandlet med 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)klorid-diklormetan-kompleks (111 mg, 0,14 mmol) fulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Trykkrøret ble forseglet og varmet opp til 90°C i 4 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat, fulgt av ekstrahering med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen ble tørket (Na_2SO_4) og omrørt i 1 h med 3-merkaptopropyl-silikagel. Etter filtrering og inndamping under vakuum ble den brune olje kromatografert over en 100 g silikagelpatron under eluering med 15-70% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (1,99 g, 81%) som et hvitt stivt skum.

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

[0337] En oppløsning av 2,3-O-isopropyliden-D-mannitol (144 mg, 0,65 mmol) og jodbenzendiacetat (501 mg, 1,56 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (3 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum til en hvit pasta og deretter suspendert i 0,1 M svovelsyreoppløsning (1,0 mL), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Oppløsningen ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat, fulgt av tilsetning av 4-tert-butylanilin (206 μL , 193 mg, 1,30 mmol), produktet fra Eksempel 49D (634 mg, 1,17 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (2,6 mL). Oppløsningen ble deretter varmet opp til 70°C i 5 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i etylacetat og ekstrahert med 0,33 M tribasisk kaliumfosfatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na_2SO_4) og inndamping under vakuum gav en brun olje, som ble kromatografert over en 50 g

silikagelpatron under eluering med 15-85% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav det isolerte borat (208 mg) som en viskøs brun olje. Kolonnen ble deretter re-eluert med 0-20% metanol i diklormetan for å gi produktet (159 mg, 23%) som et brunt fast stoff.

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

[0338] En oppløsning av produktet fra Eksempel 49E (154 mg, 0,14 mol) i tørt THF ble behandlet med natriumhydrid (13 mg 60% i olje, 8 mg, 0,33 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble behandlet med metyljodid (19 µL, 43 mg, 0,30 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og inaktivert ved tilsetning av vann. Blandingen ble ekstrahert med vann og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav en brun olje, som ble kromatografert over en 25 g silikagelpatron under eluering med 0-15% metanol i diklormetan. Disse prosedyrer gav produktet (121 mg, 77%) som et beige skum.

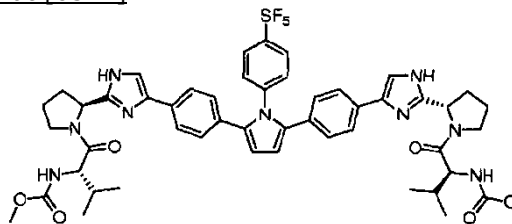
Eksempel 49G: (S)-5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol)

[0339] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 49F (111 mg, 0,10 mmol) i etanol (1 mL) ble behandlet med 4 N saltsyreoppløsning (2,0 mL), fulgt av oppvarming til 60°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum med etanol-toluen blandinger (2 x) for å gi tetrahydrokloridet som et lysegult fast stoff. Dette materiale ble løst opp i metanol (3 mL) og omrørt med Amberlyte IRA 400 (OH-form, 1,4 mekv/g, 577 mg, 0,81 mekv) i 1 h. Harpiksen ble fjernet ved filtrering og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi produktet (29 mg, 45%) som et lyst ravgult glass.

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

[0340] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 49G (29 mg, 0,046 mmol), HOBt-hydrat (18 mg, 0,114 mmol), EDAC (22 mg, 0,114 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (20 mg, 0,114 mmol) i tørt DMF (0,5 mL) ved 0°C ble behandlet med N-metylmorfolin (15 µL, 14 mg, 0,137 mmol), fulgt av omrøring ved 0°C i 30 min og oppvarming til romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav en olje, som ble løst opp i metanol og behandlet med en liten mengde kaliumkarbonat. Etter omrøring i 1 h, ble blandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en gul olje, som ble kromatografert over en 25 g silikagelpatron under eluering med 0-15% metanol i diklormetan for å gi produktet (14 mg, 32%) som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,51 (m, 6H), 3,28 (m, 6H), 2,15 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,86 (m, 12H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.

Eksempel 50: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluortio)fenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat [0341]



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

[0342] Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra Eksempel 26E ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 26F idet man brukte 4-aminofenylsvovelpentafluorid i stedet for 4-tert-butylanilin for å gi den ønskede forbindelse.

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

[0343] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 26G idet man brukte produktet fra Eksempel 50A i stedet for produktet fra Eksempel 26F for å gi den ønskede forbindelse.

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

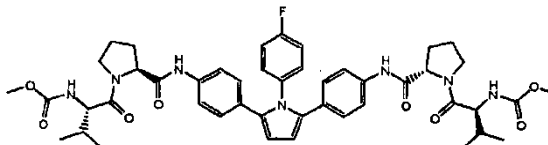
[0344] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 26H idet man brukte produktet fra Eksempel 50B i stedet for produktet fra Eksempel 26G for å gi den ønskede forbindelse.

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

[0345] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 26I idet man brukte produktet fra Eksempel 50C i stedet for produktet fra Eksempel 26H for å gi den ønskede forbindelse.

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

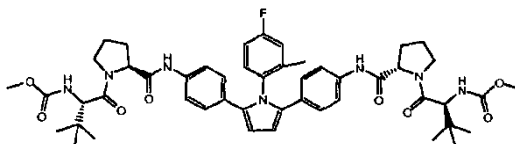
[0346] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 26J idet man brukte produktet fra Eksempel 50D i stedet for produktet fra Eksempel 26I for å gi den ønskede forbindelse. ¹HNMR (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 11,75 (br s, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 7,45 (br s, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,96 (app d, J=8,35 Hz, 4H), 6,50 (s, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,11-1,85 (m, 10H), 0,86 (d, J=6,72 Hz, 6H), 0,82 (d, J=6,72 Hz, 6H). Tittelforbindelsen oppviste en EC₅₀-verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasseyer i nærvær av 5% FBS.



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

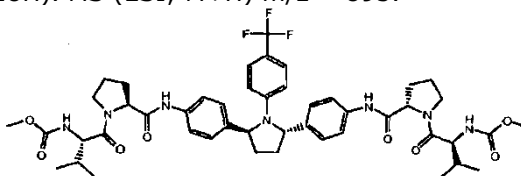
[0347] Eksempel 19D (150 mg) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra Eksempel 19E (idet man brukte DMF som løsemiddel) for å gi tittelforbindelsen, som ble rensset ved bruk av gradient-silikagelkromatografi (30-70% EtOAc i heksan) (70 mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 9,76 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,7, 4H), 7,06

(d, $J = 8,4$, 2H), 6,92 (t, $J = 8,7$, 2H), 6,83 (dd, $J = 5,0$, 8,9, 2H), 6,71 (d, $J = 8,7$, 4H), 6,14 (s, 2H), 4,15 (dd, $J = 5,1$, 7,9, 2H), 3,77 (t, $J = 8,5$, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,79-1,52 (m, 8H), 0,67 (d, $J = 6,8$, 6H), 0,62 (d, $J = 6,7$, 6H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 853$.



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

[0348] Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av 4-fluor-2-metylanilin og fremgangsmåtene fra Eksemplene 19A, 19B, 19C, 19D og 51 ((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre ble brukt) for å gi tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,98 (s, 2H), 7,44-7,36 (m, 5H), 7,09-6,96 (m, 8H), 6,42 (s, 2H), 4,39 (dd, $J = 5,5$, 8,1, 2H), 4,19 (d, $J = 8,7$, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 0,94 (s, 18H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 895$.



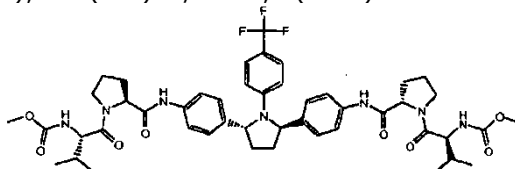
Eksempel 53: dimetyl(1-((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

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

[0349] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 23B (84 mg, 0,142 mmol) i DMSO (1,5 mL) tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (62,2 mg, 0,355 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol) og HunigsBase (0,074 mL, 0,426 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom H_2O (1 mL) og EtOAc (2 x 2 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum. Tørkemidlet ble avfiltrert, og det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 1-3% MeOH i CH_2Cl_2 for å gi tittelforbindelsen som en 1:1 blanding.

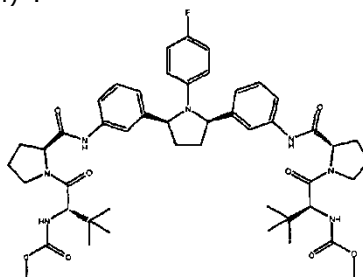
Eksempel 53B: dimetyl(1-((2S,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0350] Produktet fra Eksempel 53A ble separert på en Chiralpak AD-H-kolonne ved bruk av 1:1 heksan:(1:1 EtOH:2-PrOH). Tittelforbindelsen var den første komponent som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,88 (d, $J=6,61$ Hz, 6H), 0,93 (d, $J=6,61$ Hz, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,06-2,20 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,73-3,86 (m, 2H), 4,03 (t, $J=8,51$ Hz, 2H), 4,42 (dd, $J=7,92$, 4,88 Hz, 2H), 5,27 (d, $J=6,61$ Hz, 2H), 6,36 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 7,25 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 10,01 (s, 2H); MS (ESI) m/z 906,3 ($M+H$) $^+$.



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

[0351] Produktet fra Eksempel 53A ble separert på en Chiralpak AD-H-kolonne ved bruk av 1:1 heksan:(1:1 EtOH:2-PrOH). Tittelforbindelsen var den andre komponent som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6H), 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,06-2,22 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 4,37-4,48 (m, 2H), 5,28 (d, J=6,51 Hz, 2H), 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,25 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,57 Hz, 4H), 10,01 (s, 2H); MS (ESI) m/z 906,3 (M+H)⁺.



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

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

[0352] Vannfri sink(II)klorid (5,42 g, 39,7 mmol) ble omrørt i tørr benzen (50 mL) under nitrogen mens man tilsatte dietylamin (3,10 mL, 29,8 mmol) og t-butanol (2,85 mL, 29,8 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min for å gi en slørete oppløsning. Til denne tilsatte man 1-(3-nitrofenyl)etanon (4,97 g, 29,8 mmol) fulgt av 2-brom-1-(3-nitrofenyl)-etanon (5,00 g, 19,87 mmol), og den dannede blanding fikk stå under omrøring ved romtemperatur over natten. En stor andel av benzenet ble deretter fjernet ved dekantering. Den dannede blanding ble deretter behandlet med 5% svovelsyre (25 mL) i en separasjonstrakt, og den vandige fase ble trukket bort. Den organiske fase ble vasket med vann (2x25 mL). En tredje vask førte til en emulsjon. Innholdet i trakten ble tømt i et stort volum med vann (750 mL), til hvilket man tilsatte natriumklorid, og olje-i-vann-blandingen ble omrørt raskt. Metanol ble tilsatt (75 mL) porsjonsvis for å prøve å dispergere oljen og fremme stivning av produktet. Etter nesten 48 timers omrøring, stivnet produktet og ble samlet ved vakuumfiltrering. Filterkaken ble vasket med vann, tørket først i luft og deretter i en vakuumovn ved 55°C for å gi tittelforbindelsen (5,85 g, 90% utbytte) som et blekgult fast stoff som ble brukt direkte i neste trinn.

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

[0353] Natriumborhydrid (0,6173 g, 17,74 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av Eksempel 55A (2,71 g, 8,26 mmol) i etanol (150 mL) og omrørt ved omgivelsestemperaturen i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble inaktivert med vann (-50 mL) og inndampet til en pasta, som ble tatt opp i 1:1 MeOH:THF. Denne suspensjon ble filtrert gjennom en celittplugg og inndampet. Residuet ble tatt opp i toluen og varmet opp med omrøring for å danne en hvit pasta, som deretter ble lydbehandlet og skrappt inntil det dannedes et filtrerbart fast stoff. Dette ble filtrert, skylt med toluen og tørket under vakuum for å gi 2,84 g (100%) av tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff. MS (DCI) m/z 350 (M+NH₄)⁺.

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

[0354] Metansulfonylchlorid (0,3 mL, 3,87 mmol) ble tilsatt dråpevis til en kald (0°C) oppløsning av Eksempel 55B (0,5089 g, 1,531 mmol) og trietylamin (0,65 mL, 4,66 mmol) i THF (10 mL). Reaksjonsblandingen ble fjernet fra isbadet og omrørt ved omgivelsestemperaturen i 30

minutter. Løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff, som ble brukt uten rensing.

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

[0355] Eksempel 55C (0,733 g, 1,5 mmol) ble blandet med 4-fluoranilin (1,5 mL, 15,63 mmol) og DMF (3 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske parti ble vasket med vann (2 x) og saltvann (1 x), tørket (MgSO₄) og inndampet. Rensing ble utført ved flash-kromatografi (silikagel, 0-50% EtOAc/heksan). Materialet ble løst opp i EtOAc og vasket med 1 M HCl (2 x) for å fjerne rest-anilin, vann (1 x), mettet vandig NaHCO₃ (1 x) og saltvann (1 x), tørket (MgSO₄) og inndampet for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans- og cis-isomerer (0,45 g, 73%).

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

[0356] En suspensjon av Pd/C (0,0527 g, 0,050 mmol) i THF (2 mL) ble tilsatt til en oppløsning av Eksempel 55D (0,45 g, 1,105 mmol) i THF (7 mL)/EtOH (7 mL) under N₂. Kolben ble spylt med H₂ og omrørt under 1 atm H₂ i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittplugg og skylt med ~100 mL (1:1 EtOH:THF), og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Materialet ble brukt uten rensing. MS (DCI) *m/z* 348 (M+H)⁺.

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

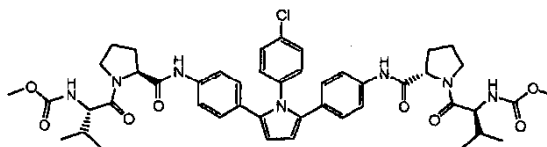
[0357] Diisopropyletylamin (0,8 mL, 4,58 mmol) ble tilsatt til en blanding av Eksempel 55E (0,382 g, 1,1 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,5950 g, 2,76 mmol) og HATU (0,9196 g, 2,419 mmol) i diklormetan (12 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, fortynnet med diklormetan, vasket med vann (2 x) og med saltvann (1 x), tørket (MgSO₄) og inndampet for å gi et brunt residuum. Residuet ble tatt opp i eter, lydbehandlet og filtrert for å gi tittelforbindelsen som et brunt fast stoff. Trans-isomerene ble igjen i eteroppløsningen og beskrives nærmere i Eksempel 83. LC/MS Ved romtemperatur 2,27 *m/z* 742 (M+H)⁺.

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

[0358] TFA (3 mL, 38,9 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av Eksempel 55F (0,4033 g, 0,544 mmol) i diklormetan (10 mL). Etter 90 minutter ble reaksjonsblandingen inndampet. Residuet ble sekvensielt løst opp i og inndampet under vakuum fra de følgende løsemidler: diklormetan (2x), metanol (2x) og eter (1x). Dette halvaste stoff ble tatt opp i diklormetan og vasket med mettet vandig NaHCO₃ (2 x), vann (1x) og saltvann (1x), tørket (MgSO₄) og filtrert for å gi tittelforbindelsen. LC/MS Ved romtemperatur 1,31 *m/z* 542 (M+H)⁺.

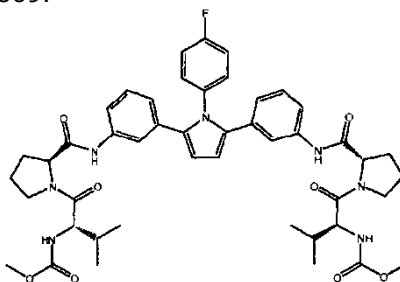
Eksempel 55H: dimetyl(1-(2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl(1-(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl))biskarbamat

[0359] Diisopropyletylamin (0,5 mL, 2,86 mmol) ble tilsatt til en blanding av Eksempel 55G, (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,2600 g, 1,374 mmol) og HATU (0,4527 g, 1,191 mmol) i diklormetan (15 mL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperaturen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann (2x) og med saltvann (1x), tørket (MgSO₄), inndampet og renses ved flash-kromatografi (silikagel, 0-30% EtOAc/diklormetan) for å gi 0,14 g (30%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,06-1,71 (m, 8H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1, 2H), 3,54 (d, J = 3,2, 6H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,9, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,69 (t, J = 11,9, 2H), 6,42-6,28 (m, 2H), 6,96-6,83 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,5, 2H), 7,39-7,18 (m, 4H), 7,76-7,54 (m, 4H), 10,03 (d, J = 9,8, 2H). MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)⁺, 882 (M-H)⁺.



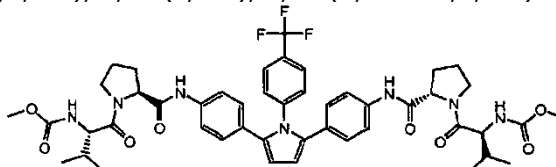
Eksempel 56: dimetyl([1-(4-klorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0360] Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av 4-kloranilin og fremgangsmåtene fra Eksempelene 19A, 19B, 19C, 19D og 51 for å gi tittelforbindelsen (72 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 2H), 7,45-7,36 (m, 6H), 7,31 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6, 4H), 6,39 (s, 2H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 8H), 0,92 (d, *J* = 6,7, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,7, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 869.



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

[0361] Eksempel 55A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 19A, 19B, 19C, 19D og 19E for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-0,84 (m, 12H), 2,05-1,76 (m, 8H), 2,22-2,05 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 2H), 4,11-3,93 (m, 2H), 4,42 (dd, *J* = 4,9, 7,9, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,54 (d, *J* = 7,9, 2H), 7,18-6,98 (m, 6H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 15,4, 4H), 7,55 (s, 2H), 9,96 (d, *J* = 11,2, 2H). MS (ESI) *m/z* 852 (M+H)⁺.



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

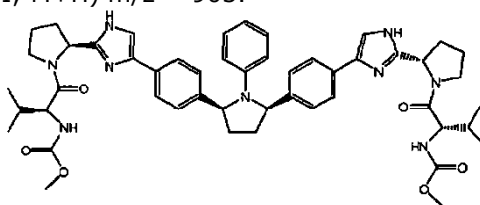
Eksempel 58A: 2,5-bis(4-nitrofenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)-1H-pyrrol

[0362] Til en oppslemming av produktet fra Eksempel 1A (1,00 g, 3,05 mmol) i eddiksyre (30 mL) tilsatte man 4-(trifluormetyl)anilin (1,9 mL, 15 mmol). Blandingen ble varmet opp til 170°C i 15 minutter under mikrobølgestråling. Den avkjølte blanding ble fortynnet med vann og dietyleter og omrørt kraftig i 15 minutter og deretter filtrert. Det urensede produkt ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-30% etylacetat i heksan. Produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under redusert trykk og deretter triturt med dietyleter for å gi tittelforbindelsen (110 mg, 8% utbytte).

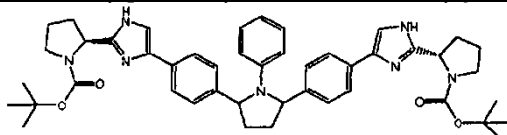
Eksempel 58B: dimetyl({1-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrrol-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0363] Eksempel 58A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempelene 19B, 19C, 19D og 51 for å gi tittelforbindelsen (44 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,7, 4H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,3, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,6, 4H), 6,43 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 5,2, 8,1, 2H), 4,03 (d, *J* = 8,3, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H),

3,66-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 8H), 0,92 (d, $J = 6,7$, 6H), 0,87 (d, $J = 6,6$, 6H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 903$.



5 Eksempel 59: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl]-fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat [0364]



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

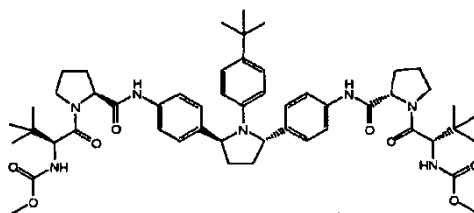
10 **[0365]** Eksempel 42B og anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempelene 39D, 42D og 42E for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 770 ($M+H$)+.

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

15 **[0366]** Til produktet fra Eksempel 59A (30 mg, 0,039 mmol) tilsatte man dimetoksyetan (1,5 mL) og en oppløsning av 4N saltsyre i dioksan (3 mL), og den dannede oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Løsemidlet ble deretter fjernet under vakuum, og det dannede residuum ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og renset ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 9,8 mg (44%) av
20 tittelforbindelsen og 8,5 mg av en blanding av trans-diastereomerene (MS (ESI) m/z 570 ($M+H$)+), som ble prosessert videre slik som det beskrives Eksempel 89. For tittelforbindelsen: MS (ESI) m/z 570 ($M+H$)+.

25 Eksempel 59C: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-fenylpyrrolidin-2-yl]-fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

30 **[0367]** Til produktet fra Eksempel 59B (9,8 mg, 0,012 mmol), (S)-2-(metoksy-karbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (5,4 mg, 0,031 mmol) og HATU (10,3 mg, 0,027 mmol) i DMSO (1 mL) tilsatte man Hunigs base (0,017 mL, 0,098 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 4,5 mg (41%) av tittelforbindelsen. 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 14,50 (bs, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,63 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 5,11 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,83 (m, 2H), 4,10
35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,82 (m, 6H), 3,48 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 ($M+H$)+.



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

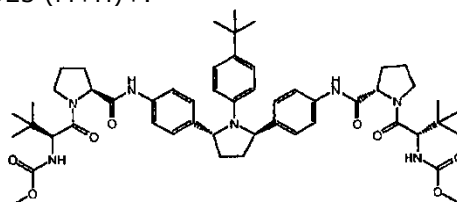
Eksempel 60A: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)-pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0368] Produktet fra Eksempel 34D (29,0 mg, 0,05 mmol), (S)-2-(metoksy-karbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (20,81 mg, 0,110 mmol), EDC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) og N-metylmorfolin (0,027 mL, 0,250 mmol) ble slått sammen i DMF (2 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/heksan (50% til 80%) for å gi tittelforbindelsen (32 mg, 69%) som en blanding av trans-diastereomerer.

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

[0369] Produktet fra Eksempel 60A ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 3:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH).

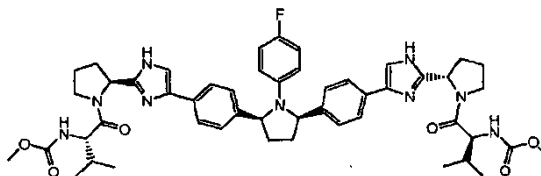
Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerer som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,97 (s, 18H) 1,11 (s, 9H) 1,60-1,65 (m, 2H) 1,79-1,91 (m, 4H) 1,94-2,03 (m, 2H) 2,10-2,18 (m, 2H) 2,44-2,50 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,67 (m, 2H) 3,71-3,82 (m, 2H) 4,21 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 4,43 (dd, $J=7,92$, 5,42 Hz, 2H) 5,14 (d, $J=6,40$ Hz, 2H) 6,18 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 6,94 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 7,08 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 7,50 (d, $J=8,46$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 923 (M+H)+.



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

[0370] Produktet fra Eksempel 60A ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med en 3:1-blanding av heksan:(2:1 IPA:EtOH).

Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomerer som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,96 (s, 18H) 1,11 (s, 9H) 1,60-1,66 (m, 2H) 1,78-1,92 (m, 4H) 1,94-2,04 (m, 2H) 2,08-2,19 (m, 2H) 2,42-2,50 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,67 (m, 2H) 3,74-3,81 (m, 2H) 4,20 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 4,43 (dd, $J=7,97$, 5,37 Hz, 2H) 5,15 (d, $J=6,29$ Hz, 2H) 6,17 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 6,94 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,07 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,13 (d, $J=8,46$ Hz, 4H) 7,50 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 923 (M+H)+.



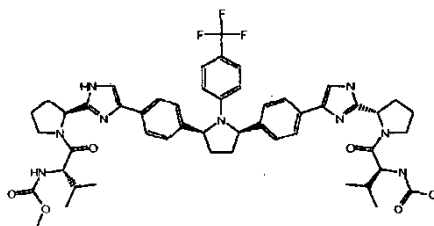
Eksempel 62: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-[(2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-(2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 62A: 4,4'-{[(2R,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]dibenzen-4,1-diyl}bis{2-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol} (ACD v12)

[0371] Produktet fra Eksempel 45C (0,15 g, 0,190 mmol) i CH₂Cl₂ (1 mL) ble behandlet med TFA (1 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1h og deretter inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på C18-silika ved bruk av en løsemiddelgradient av 10-100% CH₃CN i 0,1% vandig TFA. Den ønskede cis-pyrrolidinisomer var den andre av 2 komponenter som ble eluert. Fraksjoner som inneholdt ren cis-isomer ble samlet og inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO₃ og en 3:1-blanding av CH₂Cl₂:2-PrOH (3x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (32 mg, 28%).

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

[0372] Produktet fra Eksempel 62A (32 mg, 54 mmol) ble underkastet fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 5D, idet man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)butansyre, for å gi tittelforbindelsen (34 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,93 (m, 12H), 1,78-2,24 (m, 12H), 2,37-2,46 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,68-3,87 (m, 4H), 4,66-4,79 (m, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 6,39 (dd, J=9,16, 4,50 Hz, 2H), 6,81-6,92 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,39-7,80 (m, 12H), 11,67-12,12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 902,7 (M+H)⁺.



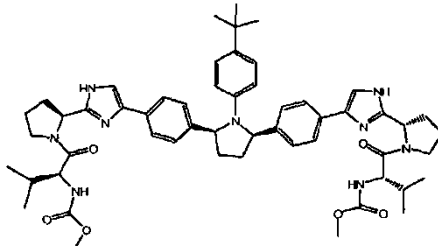
Eksempel 63: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

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

[0373] Produktet fra Eksempel 42B (11,13 g, 20,0 mmol) og 4-(trifluormetyl)anilin (Aldrich, 32,2 g, 200 mmol) ble slått sammen i DMF (50 mL), omrørt ved 50°C under nitrogen i 16 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble fortynnet med etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 minutter og filtrert for å fjerne faste partikler. Det organiske sjikt av filtratet ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved flash-kromatografi (silikagel, 0 til 1% etylacetat/heksan) for å gi tittelforbindelsen (1,0 g, 10%) som den andre eluerte stereoisomer. MS (ESI⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

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

[0374] Produktet fra Eksempel 63A (1,0 g, 1,90 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i Eksempel 42D, 42E, 42F og 42G for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,80-0,95 (m, 12H) 1,83-2,18 (m, 14H) 3,54 (s, 6H) 3,79 (d, J=6,18 Hz, 3H) 3,97-4,15 (m, 3H) 4,87 (d, J=4,88 Hz, 2H) 5,02-5,14 (m, 2H) 6,54 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,15-7,80 (m, 14H) 11,56-12,30 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)⁺.



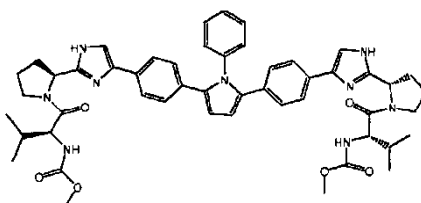
Eksempel 64: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

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

[0375] Eksempel 42C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempelene 42D, 42E og 42F for å gi en blanding av cis/trans-pyrrolidinisomerer. Blandingen av stereoisomerer ble løst opp i 10 ml 80% (0,1% TFA/vann):20% CH₃CN og strøket på en 13 g C18-silikakolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av 0,1% TFA (vandig):CH₃CN; 80/20 til 50:50 i løpet av 25 minutter, hvilket gav cis-stereoisomeren av tittelforbindelsen som et lysegult fast trifluoracetatsalt, 88,6 mg, 58%.

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

[0376] Produktet fra Eksempel 64A ble løst opp i 1 ml DMF og tilsatt dråpevis til en avkjølt (0-5°C) oppløsning som inneholdt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,41 g, 0,232 mmol), HOBt (0,036 g, 0,232 mmol), EDAC (0,045 g, 0,232 mmol) og 4-metylmorfolin (0,138 g, 0,150 ml, 1,364 mmol) i 0,5 ml DMF. pH av oppløsningen ble målt og viste seg å være 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i tilsammen 3,5 timer i isbadet. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml EtOAc og vasket med 10% NaHCO₃ og med 10% NaCl, tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en lyserødaktig olje. Oljen ble løst opp i 5 ml CH₂Cl₂ og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 til 94/6 i løpet av 25 minutter, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 12,5 mg, 11%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,95 (s, 6H) 2,15 (s, 4H) 2,50 (s, 3H) 3,43 (s, 1H) 3,54 (s, 5H) 3,80 (s, 4H) 4,05 (s, 2H) 4,70 (s, 2H) 5,07 (s, 1H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,01 (s, 2H) 7,28 (s, 2H) 7,47 (s, 6H) 7,70 (s, 4H) 11,71 (s, 2H) 12,09 (s, 2H) ESI+:940,8



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

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

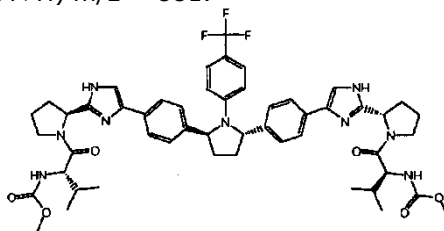
[0377] Eksempel 26E og anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 19A, 26G og 26H for å gi tittelforbindelsen (150 mg).

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

[0378] Til en suspensjon av produktet fra Eksempel 65A (186 mg, 0,243 mmol) i dioksan (5 mL) tilsatte man HCl/dioksan (5 mL, 20 mmol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt.

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

[0379] En oppløsning bestående av N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (90 mg, 0,47 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (72 mg, 0,47 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (82 mg, 0,47 mmol) og 4-metylморfolin (0,28 mL, 2,6 mmol) i DMF (1,6 mL) ble avkjølt i et isbad. Til denne blanding tilsatte man dråpevis en oppløsning av produktet fra Eksempel 65B (150 mg, 0,23 mmol) i DMF (0,5 mL). Ytterligere 4-metylморfolin ble tilsatt til blandingen inntil pH var justert til 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer og deretter ble isbadet fjernet og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 16 timer. Vann ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den dannede felning ble samlet ved filtrering. Residuet ble vasket med store mengder vann fulgt av dietyleter. Det urensede produkt ble rensed ved kromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-5% metanol i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12-11,64 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,29-7,05 (m, 4H), 7,04-6,91 (m, 4H), 6,54-6,43 (m, 2H), 5,06-4,96 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,84-3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,17-1,80 (m, 10H), 0,91-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 881.



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

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

[0380] Produktet fra Eksempel 42B (11,13 g, 20,0 mmol) og 4-(trifluormetyl)anilin (32,2 g, 200 mmol) ble slått sammen i DMF (50 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C under nitrogen over natten. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og residuet ble fortynnet med etylacetat, behandlet med 1M HCl, omrørt i 10 minutter og filtrert for å fjerne det faste stoff. Det organiske sjikt av filtratet ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensed ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/heksan (0 til 1%).

Tittelforbindelsen (500 mg, 5%) ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble erholdt som en blanding av trans-diastereomerer.

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

[0381] Produktene fra Eksempel 66A (500 mg, 0,952 mmol), bis(pinakolato)dibor (725 mg, 2,86 mmol), kaliumacetat (374 mg, 3,81 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium(II) klorid (66,8 mg, 0,095 mmol) ble slått sammen i 1,2-dimetoksyetan (10 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 85°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med heksan til etylacetat/heksan (10%) for å gi et fast stoff som ble triturerert med diklormetan/heksan (1:3) for å gi tittelforbindelsen (370 mg, 63%).

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

[0382] Produktene fra Eksempel 66B (257 mg, 0,415 mmol), produktet fra Eksempel 26D (341 mg, 1,079 mmol), kaliumfosfat tribasisk (352 mg, 1,660 mmol) og 1,1'-bis(di-tert-butylfosfin)ferrocenpalladiumdiklorid (27,0 mg, 0,041 mmol) ble slått sammen i THF (4,5 mL)/vann (1,5 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 70°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (286 mg, 82%) som et fast stoff.

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

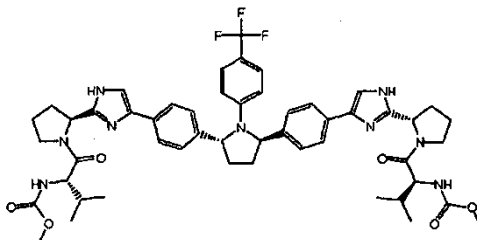
[0383] Til produktene fra Eksempel 66C (385 mg, 0,459 mmol) i dioksan (6 mL) tilsatte man 4M saltsyre i dioksan (10 mL, 40,0 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble inndampet under høyvakuum for å gi tittelforbindelsen (ca. 360 mg) as hydrokloridsalter.

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

[0384] Produktet fra Eksempel 66D (360 mg, 0,459 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (161 mg, 0,919 mmol), 4-metylmorfolin (0,404 mL, 3,68 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (194 mg, 1,011 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (155 mg, 1,011 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og to ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 6%) for å gi tittelforbindelsen (223 mg, 51%) som et fast stoff.

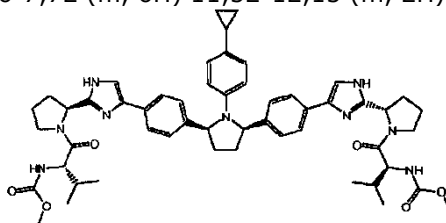
Eksempel 66F: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)-fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0385] Produktet fra Eksempel 66E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (8/1/1). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,90 (m, 12H) 1,71-1,77 (m, 2H) 1,86-2,02 (m, 6H) 2,09-2,18 (m, 4H) 2,51-2,54 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,83, 3,14 Hz, 2H) 5,28-5,41 (m, 2H) 6,41 (d, J=8,67 Hz, 2H) 7,12-7,33 (m, 8H) 7,36-7,72 (m, 6H) 11,62-12,13 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+.



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

[0386] Produktet fra Eksempel 66E ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (8/1/1). Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,79-0,91 (m, 12H) 1,71-1,77 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 6H) 2,08-2,17 (m, 4H) 2,51-2,54 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,82 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H) 5,00-5,13 (m, 2H) 5,29-5,40 (m, 2H) 6,40 (d, J=8,57 Hz, 2H) 7,12-7,31 (m, 8H) 7,36-7,72 (m, 6H) 11,52-12,15 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+.



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

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

[0387] Produktet fra Eksempel 42B (3,14 g, 5,64 mmol) og 4-cyklopropylanilin (6,01 g, 45,2 mmol) ble slått sammen i DMF (20 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C under nitrogen i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 1M HCl og etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket tre ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/heksan (0,5% til 1%) for å gi tittelforbindelsen (2,12 g, 76%) som en blanding av stereoisomerer, som et klebrig fast stoff.

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

[0388] Produktet fra Eksempel 68A (2,12 g, 4,26 mmol), bis(pinakolato)dibor (3,25 g, 12,79 mmol), kaliumacetat (1,674 g, 17,05 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (0,299 g, 0,426 mmol) ble slått sammen i 1,2-dimetoksyetan (40 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 85°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og med saltvann, tørket med

natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med heksan til etylacetat/heksan (10%) for å gi et fast stoff, som ble trituret med dietyleter/heksan (1/3) for å gi tittelforbindelsen (1,05, 42%) som en blanding av stereoisomerer, som et hvitt fast stoff.

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

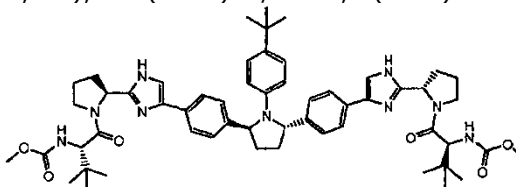
[0389] Produktet fra Eksempel 68B (1,04 g, 1,759 mmol), produktet fra Eksempel 26D (1,446 g, 4,57 mmol), PdCl₂(dppf) (0,129 g, 0,176 mmol) og 1,0 M natriumkarbonat (4,57 mL, 4,57 mmol) ble slått sammen i et blandet løsemiddel av etanol (5 mL)/toluen (5 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat, saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (1,28 g, 90%) som en blanding av stereoisomerer, som et fast stoff.

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

[0390] Produktet fra Eksempel 68C (1,27 g, 1,568 mmol) ble løst opp i diklormetan (12 mL). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og trifluoreddiksyre (8 mL, 104 mmol) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1h. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 10%). Tittelforbindelsen (310 mg, 32%) ble eluert som den andre av 2 stereoisomerer.

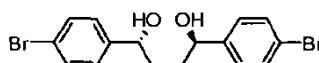
Eksempel 68E: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbam

[0391] Produktet fra Eksempel 68D (90 mg, 0,148 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (51,7 mg, 0,295 mmol), 4-metylmorfolin (0,130 mL, 1,181 mmol), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (62,2 mg, 0,325 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (49,7 mg, 0,325 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og to ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (40 mg, 29%) som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,39-0,47 (m, 2H) 0,71-0,78 (m, 2H) 0,82-0,92 (m, 12H) 1,65-1,72 (m, 1H) 1,82-2,03 (m, 8H) 2,09-2,17 (m, 4H) 2,40-2,45 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,83 (m, 4H) 4,02-4,09 (m, 2H) 4,64-4,75 (m, 2H) 5,03-5,11 (m, 2H) 6,32 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,73 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,29 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,37-7,81 (m, 10H) 11,47-12,17 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,7 (M+H)+.



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

[0392]



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

[0393] Til (S)-(-)-alfa, alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol (3,81 g, 15,04 mmol) tilsatte man THF (140 mL) ved 23°C. Den tyntflytende oppslemmingen ble behandlet med trimetylborat (2,189 mL, 19,63 mmol) for å danne en klar oppløsning. Etter omrøring i 1,5 h ble oppløsningen avkjølt til 10-15°C, og N,N-dietylanilinboran (33,1 mL, 186 mmol) ble tilsatt i løpet av 5-10 min via en sprøyte. Man observerte En svak eksoterm og H₂-dannelse. I en atskilt beholder fylte man Eksempel 26E (35,045 g, 88 mmol), fulgt av THF (140 mL), for å danne en oppslemming. Oppslemmingen ble avkjølt til 10°C. Den avkjølte boranoppløsning ble overført via sprøyte til dionopslemmingen i løpet av ca. 5 minutter, mens man holdt den indre temperatur <25°C. Etter fullført overføring holdt man oppslemmingen ved 15°C i 5 min, og deretter holdt man temperaturen ved 23°C i 3 h. Etter at reaksjonen var fullført, ble oppløsningen avkjølt til 5°C, og metanol (31,6 mL, 780 mmol) ble tilsatt langsomt for å holde temperaturen <20°C (*merk: kraftig dannelse av hydrogen*). Den slørete oppløsning ble omrørt i ytterligere 1 h for å sikre fullstendig inaktivering. Den slørete oppløsning ble fortynnet med EtOAc (500 mL) og 1 M HCl (220 mL). Fasene ble fordelt, og den organiske fase ble vasket suksessivt med 1 M HCl (2 x 220 mL), H₂O (110 mL) og 25% vandig NaCl (110 mL). Det organiske sjikt ble inndampet under vakuum, deretter løst opp i EtOAc, filtrert, inndampet og krystallisert fra EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (16,92 g; 100% ee; 47% isolert utbytte).

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

[0394] Til en blanding av produktet fra Eksempel 69A (0,60 g, 1,500 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (15 mL) ved 0°C tilsatte man Et₃N (0,627 mL, 4,50 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 10 min inntil man erholdt en homogen oppløsning. Til den avkjølte oppløsning tilsatte man metansulfonylchlorid (0,292 mL, 3,75 mmol) dråpevis, og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 1,5 h inntil reaksjonen var fullført i henhold til TLC (1:1 EtOAc:heksan). Løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et fast stoff, som ble tørket under vakuum. Det faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (5 mL), og 4-tert-butylanilin (2,39 mL, 15 mmol) ble tilsatt. Den dannede blanding ble omrørt ved 40°C i 4h og deretter fordelt mellom 1N vandig HCl (30 mL) og EtOAc (30 mL). Det organiske sjikt ble vasket med H₂O og tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert, løsemidlet ble fjernet under vakuum, og det urensede produkt ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-20% EtOAc i heksan. Tittelforbindelsen ble erholdt som et fargeløst fast stoff (0,71 g, 92%). ¹H NMR viste at dette materiale var en 87:13-blanding av trans/cis-pyrrolidinisomerer.

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

[0395] Produktet fra Eksempel 69B (0,71 g, 1,38 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 42D for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (0,56 g, 66%).

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

[0396] Produktet fra Eksempel 69C (0,55 g, 0,91 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 42E for å gi tittelforbindelsen (0,27 g, 36%).

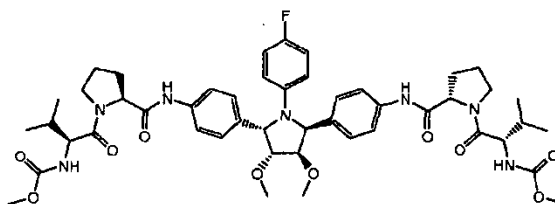
Eksempel 69E: (S)-4,4'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)

[0397] En oppløsning av produktet fra Eksempel 69D (0,27 g, 0,33 mmol) i en 1:1-blanding av CH₂Cl₂:TFA (4 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 40 min og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom mett vandig NaHCO₃ og en 3:1-blanding av CH₂Cl₂:2-PrOH (2x), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert,

og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et amorft fast stoff (0,18 g, 87%).

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

[0398] Til en blanding av produktet fra Eksempel 69E (0,10 g, 0,16 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (76 mg, 0,40 mmol) i vannfritt DMSO (1,6 mL) tilsatte man HATU (152 mg, 0,40 mmol) og Hunigs base (84 µL, 0,48 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og ble deretter fordelt mellom H₂O (5 mL) og EtOAc (2 x 5 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet under vakuum, og residuet ble løst opp i MeOH (1 mL). Til oppløsningen tilsatte man fast K₂CO₃ (1-2 mg), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble filtrert og inndampet under vakuum, og det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-5% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (0,12 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,94 (s, 18H), 1,10 (s, 9H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,84-2,25 (m, 10H), 3,55 (s, 6H), 3,66-3,87 (m, 2H), 4,16-4,28 (m, 2H), 5,03-5,12 (m, 2H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,22 (d, J=8,46 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,67 Hz, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, J=8,13 Hz, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,38 (d, J=1,41 Hz, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (d, J=8,02 Hz, 4H), 11,66-12,10 (m, 2H). MS (ESI) m/z 969,1 (M+H)⁺.



Eksempel 70: dimetyl([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl]bis-{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

Eksempel 70A: Tert-butyl-4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroksypyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen)dikarbamat

[0399] En oppløsning av 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (444 mg, 2,0 mmol) i 2:1 metanol-diklormetan (8 mL) ble behandlet med jodbenzendiacetat (1,54 g, 4,79 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum for å fjerne organiske løsemidler, og residuet ble suspendert i 0,1 M svovelsyreoppløsning (4 mL) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble justert til pH 6 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat. Blandingen ble deretter behandlet sekvensielt med 4-fluoranilin (383 µL, 444 mg, 4,00 mmol), 4-(tert-butoksykarbonylamino)fenylborsyre (853 mg, 3,60 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (8 mL). Blandingen ble varmet opp til 50°C i 2 h. Oppløsningen ble avkjølt og inndampet under vakuum. Blandingen ble løst opp i etylacetat og ekstrahert med vann, 0,33 M tribasisk kaliumfosfatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav et brunt fast stoff, som ble kromatografert over en 100 g silikagelpatron under eluering med 5-70% etylacetat i diklormetan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen (770 mg, 67%) som et nesten hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,22 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,51 (s, 18H). MS +ESI m/z (rel overflod) 580 (100, M+H), 602 (15, M+Na), 1159 (18, 2M+H).

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

[0400] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 70A (314 mg, 0,54 mmol), trietylamin (227 µL, 164 mg, 1,65 mmol) og DMAP (13 mg, 0,11 mmol) i 1:1 etylacetat-tetrahydrofuran (2,8 mL) ble behandlet med eddiksyreanhydrid (128 µL, 138 mg, 1,35 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble behandlet med vann fulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann, mettet natriumbikarbonatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav tittelforbindelsen (330 mg, 92%) som et kremfarget fast stoff, tilstrekkelig rent for videre bruk. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 6,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 2H), 6,25 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H), 5,53 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (s, 6H), 1,51 (s, 18H). MS +ESI m/z (rel overflod) 664 (100, M+H).

Eksempel 70C: (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-aminofenyl)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-3,4-diyldiacetatdihydroklorid

[0401] En oppløsning av 4 N hydrogenklorid i dioksan (8 mL) ble behandlet med forbindelsen fra Eksempel 70B (136 mg, 0,21 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 h. (Under dette tidsrom begynte mono-avbeskyttelsesproduktet å felles, og ca. 4 mL diklormetan ble tilsatt for å fremskynde reaksjonen ved å løseliggjøre mono-hydrokloridet) Blandingen ble tilsatt til et overskudd eter, og produktet ble samlet ved filtrering og vasket med eter. Etter tørking i en vakuumovn ved 50°C i 18 h, gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (92 mg, 84%) som et elfenbenshvitt pulver. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (m, 8H), 6,81 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,63 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2H), 1,79 (s, 6H).

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

[0402] I en 25-mL rundbunnet kolbe løste man opp Eksempel 70C (160,5 mg, 0,299 mmol) i MeOH (3 mL), tilsatte kaliumkarbonat (165 mg, 1,197 mmol) og rørte om ved 25°C i 1,5 time. Man avfiltrerte de faste stoffer, vasket med MeOH og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til tørrhet. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 8% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (85 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,10-4,19 (m, 2H), 4,73 (d, J=2,71 Hz, 2H), 4,80-4,88 (m, 2H), 4,84 (s, 4H), 6,21 (dd, J=9,22, 4,55 Hz, 2H), 6,45 (d, J=8,35 Hz, 4H), 6,72 (t, J=8,95 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,24 Hz, 4H); MS (DCI+) 380 (M+H)⁺.

Eksempel 70E: 4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0403] I en ovnstørket 25-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra Eksempel 70D (83,6 mg, 0,220 mmol) i vannfritt THF (3 mL) under nitrogen, avkjølte til 0°C i et isvannbad, tilsatte 60 vekt% NaH-dispersjon i mineralolje (18,51 mg, 0,463 mmol) og omrørte ved 0°C i 15 min. Deretter tilsatte man jodmetan (0,028 mL, 0,441 mmol) via mikrosprøyte og rørte om ved 0°C i 1 time og deretter ved 25°C i 3 time. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning og tørket residuet under vakuum. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, gradient fra 1% til 2% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (59 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,25 (s, 6H), 3,92-4,17 (m, 2H), 4,91 (s, 4H), 5,07-5,24 (m, 2H), 6,28 (dd, J=9,16, 4,50 Hz, 2H), 6,47 (d, J=8,46 Hz, 4H), 6,73 (t, J=8,95 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,35 Hz, 4H); MS (DCI+) m/z 408 (M+H)⁺.

Eksempel 70F: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksyilat

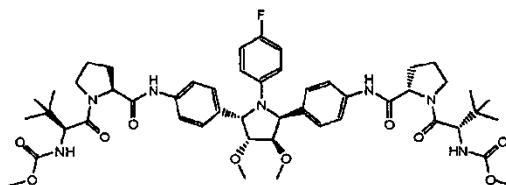
[0404] I en 10-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra Eksempel 70E (57 mg, 0,140 mmol) i vannfritt DMSO (1,2 mL) under nitrogen, tilsatte (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-2-karboksylsyre (76 mg, 0,350 mmol), HATU (137 mg, 0,350 mmol) og diisopropyletylamin (0,073 mL, 0,420 mmol) og rørte om den sterkt gule oppløsningen ved 25°C i 1 time. Man fortynnet reaksjonsblandingen med EtOAc (50 mL), vasket med H₂O (3 x 25 mL) og saltvann (15 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult residuum. Dette ble rensed ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 3% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (118 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,29 (s, 11H), 1,39 (s, 7H), 1,72-1,95 (m, 6H), 2,08-2,25 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,35-3,49 (m, 3H), 4,12 (d, J=0,87 Hz, 2H), 4,15-4,29 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 2H), 6,28 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,35 Hz, 4H), 7,50 (t, J=8,89 Hz, 4H), 9,70-10,14 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 802 (M+H)⁺.

Eksempel 70G: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis((4,1-fenylen))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0405] Man løste opp produktet fra Eksempel 70F (112 mg, 0,140 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (1 mL) under nitrogen, tilsatte TFA (1 mL) og rørte om ved 25°C i 30 min. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, gjenoppløste i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan og inndampet under vakuum. Man tok opp residuet i EtOAc (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO₃ (2 x 15 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (72 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,57-1,69 (m, 4H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 4H), 3,28 (s, 6H), 3,66 (dd, J=8,84, 5,58 Hz, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 5,30-5,49 (m, 2H), 6,28 (dd, J=9,16, 4,39 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,56 (d, J=8,57 Hz, 4H), 9,90 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 602 (M+H)⁺.

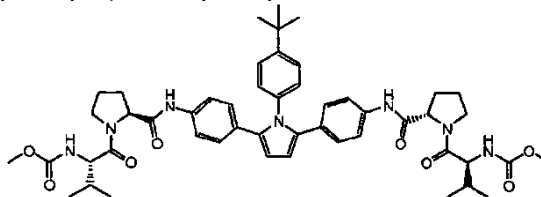
Eksempel 70H: dimetyl([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl]-bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

[0406] Man løste opp produktet fra Eksempel 70G (69,3 mg, 0,115 mmol) i vannfritt DMF (1,2 mL) under nitrogen, avkjølte til 0°C, tilsatte deretter sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (50,4 mg, 0,288 mmol), HOBT monohydrat (44,1 mg, 0,288 mmol), EDAC (56,3 mg, 0,288 mmol) og N-metylmorfolin (0,038 mL, 0,346 mmol). Man fjernet kjølebadet og rørte om ved 25°C i 13 timer. Man fortynnet reaksjonsblandingen med EtOAc (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO₃ (25 mL), H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Man tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man rensed ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 6% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (48 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,72 Hz, 6H), 1,80-2,05 (m, 8H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 2H), 4,03 (t, J=8,51 Hz, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H), 4,43 (dd, J=7,97, 4,83 Hz, 2H), 5,29-5,44 (m, 2H), 6,27 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,46 Hz, 4H), 7,31 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺.



Eksempel 71: dimetyl([[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl]bis-{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

[0407] Man løste opp produktet fra Eksempel 70D (58,5 mg, 0,097 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) under nitrogen, avkjølte til 0°C og tilsatte deretter sekvensielt (S)-2-(metoksy-karbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (46,0 mg, 0,243 mmol), HOBt-monohydrat (37,2 mg, 0,243 mmol), EDAC (47,5 mg, 0,243 mmol) og 4-metylmorfolin (0,032 mL, 0,292 mmol). Man fjernet kjølebadet og rørt om over natten ved 25°C i 16 timer. Man fortynnet reaksjonsblandingen med EtOAc (50 mL) og vasket med mettet vandig NaHCO₃ (25 mL), H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL). Man tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 4% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (66 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,79-1,94 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,71-3,86 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,21 (d, J=8,89 Hz, 2H), 4,44 (dd, J=7,92, 5,31 Hz, 2H), 5,31-5,39 (m, 2H), 6,27 (dd, J=9,22, 4,45 Hz, 2H), 6,75 (t, J=8,89 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,57 Hz, 4H), 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 945 (M+H)⁺.



Eksempel 72: dimetyl([1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 72A: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)dianilin

[0408] Eksempel 1A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet generelt i Eksempelene 26F og 19B for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H) m/z = 382.

Eksempel 72B: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis-(4,1-fenyl))bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0409] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 72A (0,310 g, 0,813 mmol) i DMF (5 mL) tilsatte man (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,385 g, 1,79 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,274 g; 1,79 mmol) og N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (0,343 g, 1,79 mmol), og blandingen ble omrørt over natten. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert CH₂Cl₂. Det organiske ekstrakt ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi et urensset produkt, som ble rensset ved triturering med eter for å gi 325 mg (51%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,25 (s, 24H) 1,83 (s, 6H) 2,15 (s, 2H) 3,45 (m, 4H) 4,18 (s, 2H) 6,40 (s, 2H) 6,98 (s, 6H) 7,37 (s, 6H) 9,98 (s, 2H).

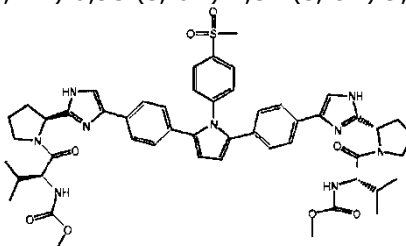
Eksempel 72C: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0410] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 72B (0,325 g, 0,419 mmol) i CH₂Cl₂ (5 mL) ved romtemperatur tilsatte man TFA (1,0 mL), og omrøringen fortsatte i 5 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og residuet ble fordelt mellom vann og 25% isopropylalkohol-

CHCl_3 . Den organiske fase ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen, som ble brukt direkte i den neste omsetning. MS (DCI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 576.

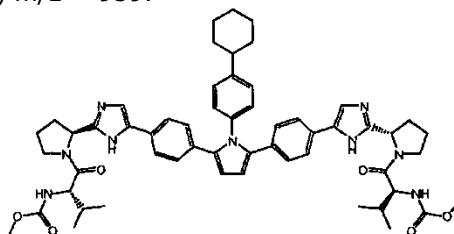
Eksempel 72D: dimetyl([1-(4-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0411] Produktet fra Eksempel 72C og produktet fra (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 72B. Det urensede residuum ble renset ved silikagelkromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 4% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) for å gi 129 mg (35%) av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,89 (s, 12H) 1,25 (s, 9H) 1,89 (s, 6H) 1,98 (s, 2H) 2,13 (s, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,61 (s, 2H) 3,80 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 4,39 (s, 2H) 6,38 (s, 2H) 6,95 (s, 6H) 7,34 (s, 8H) 9,96 (s, 2H).



Eksempel 73: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-[2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0412] Eksempel 26E og 4-(metylsulfonyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 26F, 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (78 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,17-11,67 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,39-7,15 (m, 4H), 7,08-6,92 (m, 4H), 6,59-6,47 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,84-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,24 (d, J = 1,9, 3H), 2,20-1,81 (m, 10H), 0,91-0,77 (m, 12H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 959.



Eksempel 74: metyl(2S)-1-(2S)-2-(5-{4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 74A: 2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol

[0413] Produktet fra Eksempel 26E og 4-cykloheksylanilin (Alfa) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 26F for å gi 1,23 g (91%) av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, $\text{benzen}-d_6$) δ 1,09 (s, 5H) 1,60 (s, 5H) 2,14 (s, 1H) 6,52 (s, 2H) 6,67 (s, 4H) 6,84 (s, 4H) 7,11 (s, 4H).

Eksempel 74B: 1-(4-cykloheksylfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)-1H-pyrrol

[0414] Produktet fra Eksempel 74A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 26G for å gi 1,58 g (60%) av tittelforbindelsen. MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 630.

Eksempel 74C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1H-imidazol-5,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0415] En oppløsning av produktet fra Eksempel 74B (0,400 g, 0,635 mmol) og produktet fra Eksempel 26D (0,442 g, 1,40 mmol) i toluen (3 mL) og etanol (3 mL) ble behandlet med 1 M

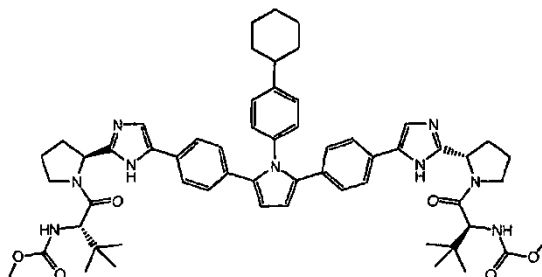
natriumkarbonat (2 mL) fulgt av 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (0,052 g, 0,064 mmol), blandingen ble avgasset (3 x vakuum/spyling med N₂) og deretter varmet opp til 90°C i 4 h. Reaksjonsblanding ble inndampet og residuet fordelt mellom 25% isopropylalkohol-CHCl₃. Den organiske fase ble tørket (Na₂SO₄) og inndampet, og residuet ble tatt opp i eter, lydbehandlet, filtrert og tørket for å gi 499 mg (93%) av tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H) m/z = 848.

Eksempel 74D: (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl))-bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)

[0416] Produktet fra Eksempel 74C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19D for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI; M+H) m/z = 648.

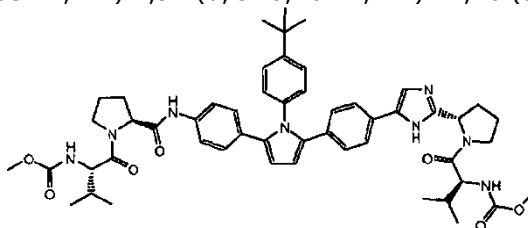
Eksempel 74E: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

[0417] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 74D (0,190 g, 0,293 mmol) i DMF (5 mL) tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,113 g, 0,645 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,099 g; 0,645 mmol) og N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (0,124 g, 0,645 mmol), og blandingen ble omrørt i 3 h. Blanding ble helt i vann og ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble inndampet og residuet renses ved kromatografi (gradienteluering fra 0% til 4% MeOH-CH₂Cl₂) for å gi 100 mg (35%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,84 (d, J=6,62 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,20 (m, 2H) 1,35 (m, 4H) 1,78 (m, 4H) 1,92 (m, 6H) 2,10 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,76 (m, 4H) 4,02 (m, 2H) 5,03 (m, 2H) 6,47 (m, 2H) 6,99 (m, 6H) 7,18 (m, 3H) 7,27 (m, 2H) 7,41 (m, 2H) 7,51 (m, 4H) 11,74 (s, 2H).



Eksempel 75: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

[0418] Produktet fra Eksempel 74D og (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 74E for å gi 165 mg (57%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,86-0,96 (m, 18H) 1,23 (m, 2H) 1,36 (m, 4H) 1,78 (m, 4H) 1,88-2,00 (m, 4H) 2,10 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,77 (m, 4H) 4,21 (m, 2H) 5,05 (m, 2H) 6,46 (s, 2H) 6,96-7,03 (m, 6H) 7,19 (m, 2H) 7,38-7,55 (m, 7H) 7,70 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,97 (d, J=8,46 Hz, 1H) 11,76 (s, 2H).



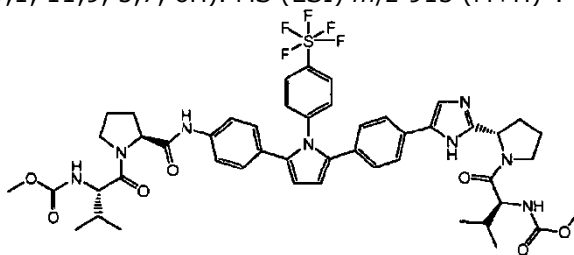
Eksempel 76: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-L-prolinamid

Eksempel 76A: 2-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)-1H-pyrrol

[0419] TFA (0,6 mL, 7,79 mmol) ble tilsatt til en blanding av produktet fra Eksempel 39A (1,2335 g, 3,41 mmol) og 4-tert-butylanilin (0,8 mL, 5,07 mmol) i toluen (30 mL) og varmet opp til 110°C i 17 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble helt i eter/vann og omrørt inntil det dannedes et fast stoff. Blandingen ble filtrert for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, BENZEN-D6) δ 1,02 (s, 9H), 6,48 (d, *J* = 3,8, 1H), 6,52 (d, *J* = 3,8, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,9, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,9, 2H).

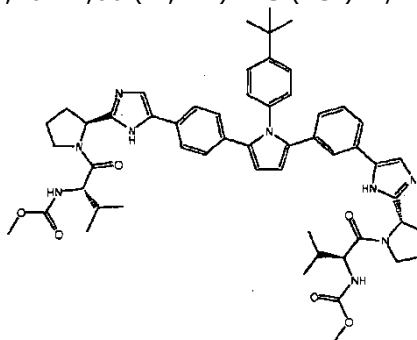
Eksempel 76B: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-L-prolinamid

[0420] Eksempel 76A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 19B, 55F, 39E (reaksjonstemperatur = 85°C), 39F, 55 g og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,14 g). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ, 0,94 (ddd, *J* = 21,1, 19,5, 6,7, 12H), 1,30 (s, 10H), 2,36-1,92 (m, 10H), 3,63 (s, 6H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 7,9, 2H), 4,50 (dd, *J* = 8,1, 5,3, 1H), 5,11 (dd, *J* = 7,6, 5,5, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,7, 1H), 6,43 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,01 (dt, *J* = 28,2, 8,3, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 19,1, 11,9, 5,7, 6H). MS (ESI) *m/z* 913 (M+H)⁺.



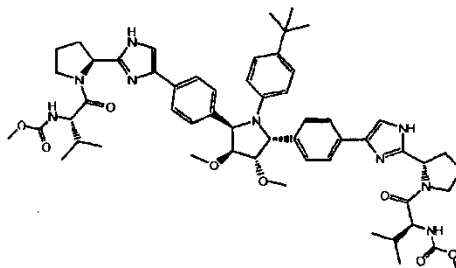
Eksempel 77: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-5-yl)fenyl]-1-[4-(pentafluor-lambda-6-sulfanyl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-L-prolinamid

[0421] Eksempel 39A og 4-aminofenylsvovelpentafluorid ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 76A, 19B, 55F, 39E (reaksjonstemperatur = 85°C), 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = DMF) for å gi tittelforbindelsen (0,36 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,86 (ddd, *J* = 6,9, 15,8, 21,6, 12H), 2,04-1,76 (m, 7H), 2,24-2,04 (m, 3H), 3,53 (d, *J* = 3,0, 6H), 3,61 (dd, *J* = 6,7, 16,0, 1H), 3,88-3,67 (m, 3H), 4,03 (dd, *J* = 8,3, 14,1, 2H), 4,40 (dd, *J* = 5,0, 8,0, 1H), 5,12-4,92 (m, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 3,6, 14,2, 18,1, 2H), 7,09-6,84 (m, 4H), 7,38-7,12 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,58 (dd, *J* = 8,3, 16,7, 2H), 7,89 (t, *J* = 8,7, 2H), 10,01 (d, *J* = 20,9, 1H), 12,16-11,66 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 983 (M+H)⁺, 981 (M-H)⁺.



Eksempel 78: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0422] 2,4'-Dibromacetofenon og 3'-bromacetofenon ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 26E, 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (232 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,81-0,91 (m, 12H) 1,25 (s, 9H) 1,93 (m, 4H) 2,11 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,78 (m, 4H) 4,04 (m, 2H) 5,03 (m, 2H) 6,49 (m, 2H) 6,90-7,08 (m, 5H) 7,11-7,21 (m, 1H) 7,27-7,55 (m, 9H) 7,71 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,94-8,01 (m, 2H) 11,72 (br s, 2H).



Eksempel 79: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-5-{4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenylpyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 79A: 1,2:3,4:5,6-Tri-O-isopropyliden-L-mannitol

[0423] En oppløsning av L-mannonsyre-γ-lakton (9,87 g, 55,4 mmol) i metanol (150 mL) ved 0°C ble behandlet med litiumborhydrid (2,1 g, 97 mmol) i løpet av 30 min. Etter fullført tilsetning ble blandingen varmet opp til romtemperatur i 30 min. Blandingens ble deretter forsiktig behandlet med en oppløsning av hydrogenklorid i dioksan (4 N, 2 mL). Oppløsningen ble deretter inndampet under vakuum, først på en rotasjonsfordamper og deretter under høyvakuum (0,3 mm Hg) mens man varmet med en varmepistol for å fjerne de siste sporene av metanol. Det beholdte faste stoff ble deretter suspendert i aceton (50 mL) og behandlet med 2,2-dimetoksypropan (41 mL, 34,6 g, 332 mmol) og en oppløsning av hydrogenklorid i dioksan (4 N, 42 mL, 166 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingens ble inndampet under vakuum til ca. 20% av det opprinnelige volum, og den uhomogene blanding ble tilsatt til mettet natriumbikarbonatoppløsning (200 mL) fulgt av omrøring i 48 h. Felningen ble samlet ved filtrering, vasket med vann og lufttørket. Det hvite fast stoff ble løst opp i etanol (100%, 175 mL) og filtrert gjennom celitt for å fjerne partikkelformet materiale. Oppløsningen ble avkjølt til -78°C for å bevirke krystallisasjon. Det faste stoff ble samlet ved filtrering, og modervæskene ble inndampet til ca. halvt volum og igjen avkjølt til -78°C. Det andre utbytte av krystaller ble samlet ved filtrering og vasket med etanol. Etter tørking i en vakuumovn ved 50°C i 3 h, gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (9,88 g, 59%) som et luftig hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (dt, J= 6,0, 3,0 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,36 (s, 6H). MS (+ESI) m/z (rel overflod) 303 (100, M+H), 320 (43, M+NH₄).

Eksempel 79B: 3,4-O-Isopropyliden-L-mannitol

[0424] Forbindelsen fra Eksempel 79A (9,88 g, 32,7 mmol) ble suspendert i 60% (vol/vol) eddiksyre i vann (150 mL) i en 1 L rundbunnet kolbe, som ble plassert på rotasjonsfordamperen og rotert i varmebadet ved 45°C i 1,5 h. Varmebadets temperatur ble redusert til 40°C, og et rør til vakuumpumpen ble festet på rotasjonsfordamperen. Blandingens ble inndampet under ca. 1 mm Hg trykk til et vått fast stoff. Dette materiale ble fortynnet med diklormetan (100 mL) og omrørt ved romtemperatur i 10 min. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under

vakuum. Residuet ble løst opp i toluen og inndampet under vakuum (2 x) for å fjerne resten av eddiksyren. Det hvite faste stoff ble deretter triturerert med eter (60 mL) og samlet ved filtrering. Etter tørking i en vakuumovn i 18 h gav disse prosedyrer tittelforbindelsen (2,46 g, 34%) som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 3,54 (ddd, *J* = 10,9, 5,5, 3,1 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Eksempel 79C: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-2,5-bis(4-(4-metoksybenzyloksy)fenyl)-pyrrolidin-3,4-diol

[0425] Til en oppløsning av Eksempel 79B (1,0 g, 4,5 mmol) i CH₃OH (12,0 mL) og CH₂Cl₂ (6,0 mL) tilsatte man jodbenzendiacetat (3,48 g, 10,8 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, man tilsatte 0,1 M H₂SO₄ (4 mL) til residuet, og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h. pH ble justert til ~6 med fast NaHCO₃, og 4-tert-butylanilin (1,43 mL, 9,0 mmol) ble tilsatt, fulgt av 4-(4-metoksybenzyloksy)-fenylborsyre (2,09 g, 8,1 mmol) og heksafluorisopropylalkohol (8 mL). Oppløsningen ble varmet opp til 50°C i 2 h og avkjølt, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg det vandige sjikt, som inneholdt ganske mye fast stoff. Blandingen ble fortynnet med H₂O og 0,33 M K₃PO₄ ble tilsatt, og blandingen ble omrørt kraftig. Det dannede hvite faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket i en vakuumovn for å gi tittelforbindelsen (1,49 g, 2,26 mmol, 50%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (s, 9H) 3,75 (s, 6H) 4,21 (s, 2H) 4,95 (s, 2H) 5,02 (d, *J*=6,9 Hz, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,20 (d, *J*=8,9 Hz, 2H) 6,85-6,97 (m, 10H) 7,05 (d, *J*=8,6 Hz, 4H) 7,37 (d, *J*=8,7 Hz, 4H).

Eksempel 79D: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-2,5-bis-(4-(4-metoksybenzyloksy)fenyl)pyrrolidin

[0426] Til en oppløsning av Eksempel 79C (1,49 g, 2,26 mmol) i THF (17 mL) og DMF (5,7 mL) ved 0°C tilsatte man porsjonsvis NaH, 60% i mineralolje (0,27 g, 6,77 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0°C i 20 min. Jodmetan (0,31 mL, 4,97 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h, fortynnet med EtOAc, vasket med mettet NH₄Cl, H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et oljete produkt. Oljen ble fortynnet med en minimal mengde eter, og olje begynte å stivne og tittelforbindelsen ble isolert som et fargeløst fast stoff (1,55 g, 2,25 mmol, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 (s, 6H) 3,44 (s, 6H) 3,82 (s, 6H) 4,12-4,17 (m, 2H) 4,94 (s, 4H) 5,22 (dd, *J*=5,2, 1,63 Hz, 2H) 6,29 (d, *J*=8,9 Hz, 2H) 6,88-7,00 (m, 10H) 7,12 (d, *J*=8,6 Hz, 4H) 7,34 (d, *J*=8,6 Hz, 4H). MS (ESI) *m/z* 688 (M+H)⁺.

Eksempel 79E: 4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)-difenol

[0427] Til en oppløsning av Eksempel 79D (1,55 g, 2,25 mmol) i CH₂Cl₂ (9 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (9 mL, 117 mmol), og omrøringen ble fortsatt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet, og det urensede residuum ble løst opp i 1:1 EtOAc/mettet NaHCO₃. Det organiske sjikt ble separert, vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,0 g, 2,23 mmol, 99%). MS (ESI) *m/z* 448 (M+H)⁺.

Eksempel 79F: 4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenyl)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat)

[0428] Til en oppløsning av Eksempel 79E (1,0 g, 2,23 mmol) i DMF (12 mL) tilsatte man K₂CO₃ (0,695 g, 5,0 mmol) og 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (0,86 mL, 4,9 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 100°C i 1 h. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi urensset produkt, som ble renset ved flash-kromatografi på silikagel under

eluering med 0-20% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (1,63 g, 1,61 mmol, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (s, 9H) 3,42 (s, 6H) 4,10 (dd, J=5,3, 1,90 Hz, 2H) 5,30 (dd, J=5,2, 1,9 Hz, 2H) 6,19 (d, J=8,8 Hz, 2H) 6,99-7,03 (m, 2H) 7,21-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 1012 (M+H)⁺.

Eksempel 79G: (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin

[0429] I et trykkrør slo man sammen Eksempel 79F (216 mg, 0,21 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (114 mg, 0,45 mmol), dicykloheksyl-(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (16,3 mg, 0,034 mmol), kaliumacetat (126 mg, 1,28 mmol) og dioksan (2 mL), og blandingen ble avgasset med N₂-gass i 30 min. Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (7,8 mg, 8,54 mmol) ble tilsatt, og avgassing ble fortsatt i 10 min. Røret ble forseglet og varmet opp til 100°C i 30 min. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, filtratet ble behandlet med 3-merkaptopropyl-funksjonalisert silikagel i 1 h og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (143 mg, 100%).

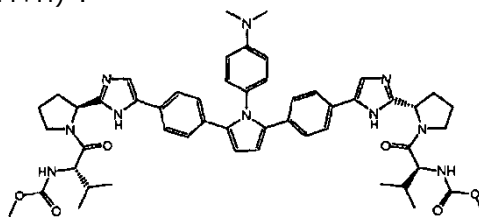
Eksempel 79H: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,3S,4S,R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0430] I et trykkrør slo man sammen Eksempel 79G (140 mg, 0,21 mmol), (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat (Eksempel 26D) (166 mg, 0,524 mmol), 1 M Na₂CO₃ (0,524 mL, 0,524 mmol), EtOH (1 mL) og toluen (1 mL), og blandingen ble avgasset med N₂-gass i 30 min. 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium(II)-diklorometan-kompleks (15,3 mg, 0,021 mmol) ble tilsatt, og avgassing ble fortsatt i 10 min. Røret ble forseglet og varmet opp til 100°C i 3 h og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 h. Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom celitt, og filtratet ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Man renses ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 0-100% EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (119 mg, 0,135 mmol, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,13 (s, 9H) 1,49 (s, 18H) 1,88-2,02 (m, 2H) 2,06-2,22 (m, 4H) 2,99 (s, 2H) 3,33-3,48 (m, 4H) 3,43 (s, 6H) 4,23 (s, 2H) 4,96 (d, J=5,3 Hz, 2H) 5,29 (d, J=6,9 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,13-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 886 (M+H)⁺.

Eksempel 79I: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dimetoksy-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

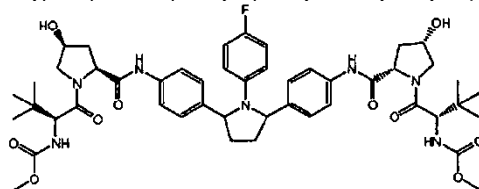
[0431] Til en oppløsning av Eksempel 79H (30 mg, 0,034 mmol) i CH₂Cl₂ (1 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (1 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og deretter løst opp i DMSO (0,5 mL). N,N-diisopropyletylamin ble tilsatt inntil pH 9-10, deretter tilsatte man (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (14,8 mg, 0,085 mmol) fulgt av HATU (32 mg, 0,085 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Man løste opp residuet i CH₃OH (2 mL), tilsatte fast K₂CO₃ og omrørte ved romtemperatur i 30 min. Det faste stoff ble avfiltrert, filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble renses ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (21,6 mg, 0,022 mmol, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,82-2,03 (m, 2H) 2,02-2,24 (m, 4H) 2,32 (br s, 2H) 3,04 (br s, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,75-3,90 (m, 2H) 4,22 (s, 2H) 4,31 (d, J=15,7 Hz, 2H) 5,16-5,33 (m, 4H) 5,37 (d, J=9,1 Hz, 2H) 6,29 (d, J=8,9 Hz, 2H) 6,94 (s,

2H) 7,16 (s, 2H) 7,22 (d, J=8,0 Hz, 4H) 7,31-7,52 (m, 2H) 7,60-7,87 (m, 2H) 10,26 (s, 1H) 10,64 (s, 1H). MS (ESI) m/z 1000 (M+H)⁺.



Eksempel 80: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(dimethylamino)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0432] Eksempel 26E og N,N-dimetyl-p-fenylendiamin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 76A, 39E, 39F, 55G (25% isopropylalkohol/klorform ble brukt for ekstrahering) og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (5,6 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94-0,75 (m, 12H), 2,04-1,78 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 3,38 (s, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,84-3,68 (m, 3H), 4,10-3,96 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 2,9, 6,7, 2H), 6,53-6,37 (m, 2H), 6,70-6,54 (m, 2H), 7,12-6,85 (m, 6H), 7,33-7,12 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 4H), 12,11-11,64 (m, 2H). MS (ESI) m/z 923 (M+H)⁺.



Eksempel 81: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

Eksempel 81A: (2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylysyre

[0433] Til en oppløsning av (2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylysyre (3,9 g, 29,7 mmol) i THF (26,7 mL) og vann (13,3 mL) tilsatte man di-tert-butyldikarbonat (7,14 g, 32,7 mmol) og natriumhydroksid (2,0 N, 22,9 mL, 45,8 mmol), og blandingen omrørt ved romtemperatur over natten. Til blandingen tilsatte man deretter 10% sitronsyre (50 mL) fulgt av EtOAc, og ekstraherte med vann og saltvann. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi 5,31 g (77%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 232 (M+H)⁺.

Eksempel 81B: (2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-2-karboksylysyre

[0434] Til en oppløsning av Eksempel 81A (5,31, 22,96 mmol) og imidazol (7,82 g, 115 mmol) i diklormetan (106 mL) og DMF (21,3 mL) tilsatte man *tert*-butyldimetylsilylchlorid (7,61 g, 50,5 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Til blandingen tilsatte man deretter vann (425 mL), oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc, og det organiske ekstrakt ble inndampet til et residuum, som ble løst opp i 25% EtOAc og 75% heksan og deretter ekstrahert med saltvann, og det organiske ekstrakt ble inndampet til et fast stoff. Det dannede faste stoff ble løst opp i metanol (65 mL) og vann (85 mL), deretter tilsatte man litiumhydroksidmonohydrat (1,93 g, 46 mmol), og omrørte oppløsningen ved romtemperatur i 2 h. Etterpå tilsatte man vann (106 mL) og en oppløsning av 1N vandig saltsyre inntil man nådde pH 2. Blanding ble deretter ekstrahert med en blanding av 25% EtOAc og 75% heksan, og det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet til et fargeløst fast stoff. MS (ESI) m/z 346 (M+H)⁺.

Eksempel 81C: (3S,3'S,5S,5'S)-tert-butyl-5,5'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(3-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat) og (3S,3'S,5S,5'S)-tert-butyl-5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(3-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-1-karboksylat)

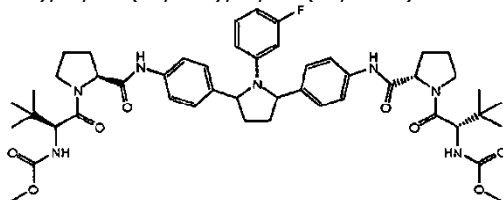
[0435] Produktet fra Eksempel 81B (149 mg, 0,432 mmol) og produktet fra Eksempel 5A (50 mg, 0,144 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1F for å gi 74 mg (51%) av tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av diastereomerer. MS (ESI) m/z 1002 (M+H)+.

Eksempel 81D: (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(4-hydroksypyrrolidin-2-karboksamid) og (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(4-hydroksypyrrolidin-2-karboksamid)

[0436] Produktet fra Eksempel 81C (74 mg, 0,074 mmol) ble løst opp i trifluoreddiksyre (4 mL), vann (0,2 mL) og diklormetan (0,2 mL), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble blandingen inndampet til en olje, som ble løst opp i 75% CHCl₃ og 25% isopropylalkohol og deretter ekstrahert med en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning, og det organiske ekstrakt ble separert, tørket, filtrert og inndampet til et fargeløst fast stoff. MS (ESI) m/z 574 (M+H)+.

Eksempel 81E: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl[(2S,4S)-4-hydroksypyrrolidin-2,1-diyl][(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

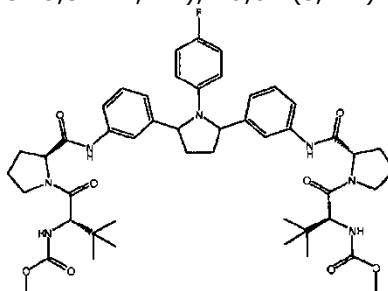
[0437] Til produktet fra Eksempel 81D (40 mg, 0,072 mmol), (S)-2-(metoksy-karbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre (34,1 mg, 0,18 mmol) og HATU (60,2 mg, 0,158 mmol) i DMSO (3 mL) tilsatte man Hunigs base (0,063 mL, 0,36 mmol), og reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom vann og etylacetat, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-10% MeOH i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av stereoisomerer (21 mg, 32% utbytte): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,94 (s, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 4H), 7,07 (m, 6H), 6,74 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,15 (dd, J=9,1, 4,4 Hz, 2H), 5,26 (dd, J=6,1, 3,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,33 (t, J=7,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,91 (m, 18H).



Eksempel 82: dimetyl([(2S,5S)-1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pynolidine-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0438] Eksempel 1C og 3-fluoranilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 1D, 1E, 1F, 1G og 1H for å gi tittelforbindelsen. Trans-diastereomerene ble separert fra cis-diastereomene ved trinnet 4,4'-(1-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin. Data for tittelforbindelsen: ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=2,17 Hz, 18H), 1,75-1,92 (m, 7H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H),

3,43-3,51 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,59-3,73 (m, 6H), 3,73-3,82 (m, 2H), 4,21 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 4,46 (dd, $J=7,92, 5,31$ Hz, 2H), 4,70 (t, $J=4,66$ Hz, 2H), 6,07 (d, $J=12,90$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J=8,35, 1,63$ Hz, 1H), 6,37 (dt, $J=8,35, 2,06$ Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=7,26$ Hz, 4H), 7,60 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 10,07 (s, 2H). MS (ESI) m/z 885 ($M+H$)⁺.



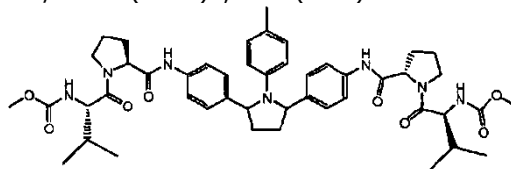
Eksempel 83: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 83A: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)-dipyrrolidin-1-karboksylat

[0439] Eterfraksjonen fra opparbeidelsen i Eksempel 55F ble renset ved bruk av flash-kromatografi (silikagel, 0-30% EtOAc/diklormetan) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer. MS (ESI) m/z 742 ($M+H$)⁺.

Eksempel 83B: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

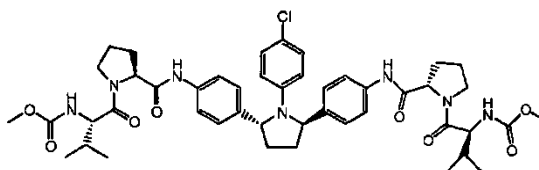
[0440] Produktet fra Eksempel 83A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i Eksempelene 55G og 55H for å gi tittelforbindelsen (0,18 g, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,97 (d, $J = 4,5, 18$ H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 5H), 2,05-1,92 (m, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 3,54 (d, $J = 1,5, 6$ H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 8,9, 2$ H), 4,50-4,37 (m, 2H), 5,14 (d, $J = 5,7, 2$ H), 6,30-6,19 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 7,7, 2$ H), 7,09 (d, $J = 8,7, 2$ H), 7,23 (t, $J = 7,9, 2$ H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1, 2$ H), 10,07-9,96 (m, 2H). MS (ESI) m/z 884 ($M+H$)⁺, 882 ($M-H$)⁺.



Eksempel 84: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-metylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-metylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0441] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av prosedyrene beskrevet for syntese av Eksempelene 34A, 34B, 34C, 34D og 34E, idet man brukte 4-metylanilin i stedet for 4-tert-butylanilin. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85-0,90 (m, 6H), 0,90-0,95 (m, 6H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 8H), 2,03 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,14 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 6,13-6,18 (m, 2H),

6,72 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 9,98 (s, 2H); MS m/z 852,3 ($M+H$)⁺.



Eksempel 85: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 85A: 1-(4-klorfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin

[0442] Produktet fra Eksempel 1B (0,50 g, 1,51 mmol) ble suspendert i CH_2Cl_2 (15 mL).

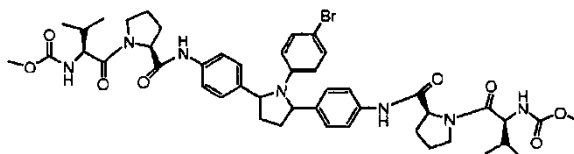
Trietylamin (0,626 mL, 4,51 mmol) ble tilsatt ved 0°C, den dannede blanding ble omrørt i 30 min, og metansulfonylchlorid (0,293 mL, 3,76 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter inndampet under vakuum for å gi et lysegult fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i DMF (6 mL), 4-kloranilin (1,92 g, 15,05 mmol) ble tilsatt, og den dannede blanding ble omrørt ved 50°C over natten. Blandingen ble fordelt mellom EtOAc og 1N vandig HCl, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-12% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,226 g, 35%).

Eksempel 85B: 4,4'-(trans-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0443] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 85A (0,214 g, 0,505 mmol) i EtOH (2,52 mL) og THF (2,52 mL) tilsatte man platin(IV)oksid (0,115 g, 0,505 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur under 1 atm H_2 over natten. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-12% EtOAc i heksan for å gi blanding av tittelforbindelsen og noe avkloret produkt (4,4'-(trans-1-fenylpyrrolidin-2,5-diyl)-dianilin).

Eksempel 85C: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-([(2R,5R)-1-(4-klorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0444] En blanding av produktet fra Eksempel 85B ble underkastet prosedyrene beskrevet i Eksemplene 34C, 34D og 34E for å gi tittelforbindelsen fritt for avkloret produkt. 1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm 0,84-0,89 (m, 6H), 0,89-0,94 (m, 6H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 8H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 4,01 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,36-4,44 (m, 2H), 5,16 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 6,21 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 9,99 (s, 2H). MS m/z 872,3 ($M+H$)⁺.



Eksempel 86: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-([(2R,5R)-1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 86A: 1-(4-bromfenyl)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin

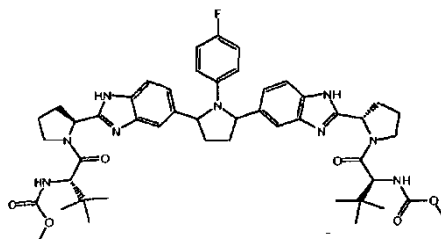
[0445] Produktet fra Eksempel 1C (0,7 g, 1,433 mmol) og 4-bromanilin (2,54 g, 14,33 mmol) ble suspendert i DMF (6 mL) og omrørt ved 50°C over natten. Den dannede blanding ble fordelt mellom etylacetat (100 mL) og vann (50 mL). Den organiske fase ble vasket med 1N HCl (2x50 mL) fulgt av vasking med saltvann, og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Det urensede produkt ble rensed ved kromatografi på silikagel, ved bruk av en løsemiddelgradient av 2-50% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer (74,4 mg, 11% utbytte).

Eksempel 86B: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))-dipyrrolidin-2-karboksamid

[0446] Eksempel 86A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 1E, 1F og 1G for å gi tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer.

Eksempel 86C: dimetyl([1-(4-bromfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl-(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

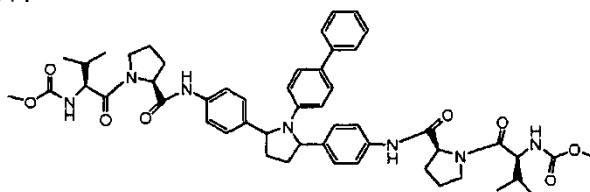
[0447] Produktet fra Eksempel 86B (78,0 mg, 0,129 mmol) ble slått sammen med EDAC (67,0 mg, 0,347 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (49,0 mg, 0,323 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (61,0 mg, 0,346 mmol) i dimetylformamid (1,4 mL) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Til denne oppløsning tilsatte man diisopropyletylamin (0,113 mL, 0,645 mmol). Blandingen fikk stå under omrøring over natten ved romtemperatur, fulgt av fordeling mellom etylacetat (20 mL) og vann (5 mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x5 mL) og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til tørrhet. Det urensede produkt ble kromatografert ved reversfase (C₁₈)-HPLC, hvilket gav tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av (trans-) diastereomerer (0,045 g, 38% utbytte) som et elfenbenshvitt fast stoff. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,72-1,03 (m, 12H) 1,65 (s, 2H) 1,79-2,19 (m, 11H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,67 (m, 2H) 3,75-3,86 (m, 2H) 3,95-4,09 (m, 2H) 4,43 (dd, J=7,92, 4,88 Hz, 2H) 5,08-5,25 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,06 (d, J=8,89 Hz, 2H) 7,12 (d, J=7,16 Hz, 4H) 7,31 (dd, J=8,29, 3,96 Hz, 2H) 7,51 (dd, J=8,46, 1,52 Hz, 4H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/zved916,6 (M+H)+.



Eksempel 87: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat

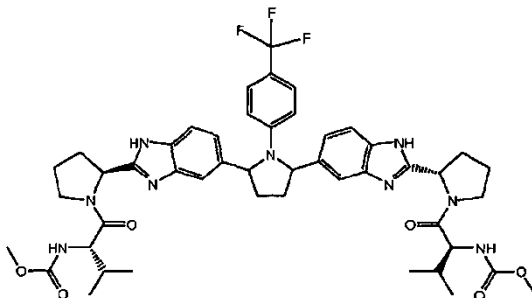
[0448] Produktet fra Eksempel 29G (0,045 g, 0,084 mmol), (S)-2-metoksykarbonylamino-3,3-dimetylsmørsyre (0,037 g, 0,193 mmol), 4-metylmorfolin (0,037 mL, 0,336 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (0,028 g, 0,185 mmol) og N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-

(s, 6H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)+.



Eksempel 90: dimetyl([(2S,5S)-1-(bifenyl-4-yl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-([(2R,5R)-1-(bifenyl-4-yl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0451] Produktet fra Eksempel 86C (24,9 mg, 0,027 mmol) løst opp i en blanding av THF (1 mL) og vann (0,3 mL) ble slått sammen i et mikrobølgeør med fenylborsyre (6,90 mg, 0,054 mmol), tribasisk kaliumfosfat (13,37 mg, 0,063 mmol) og 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)-ferrocenpalladiumdiklorid (1,42 mg, 2,17 µmol). Røret ble forseglet, og nitrogen ble boblet gjennom ved romtemperatur i fem minutter. Alle gassrør ble deretter fjernet, og reaksjonsbeholderen ble senket ned i et 50°C oljebad og varmet opp i to og en halv time. Innholdet i røret ble fordelt mellom etylacetat (5 mL) og saltvann (1 mL). Den organiske fase ble vasket med saltvann (2 x 1 mL) og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Det urensede produkt ble renset ved silikagelkromatografi under eluering med 5% EtOAc-heksan og fremskridende til (75% EtOAc-heksan) + 3% metanol for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av (trans-) diastereomerer (18,6 mg, 75% utbytte) som et kremfarget fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,99 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,77-2,19 (m, 11H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,65 (m, 2H) 3,74-3,86 (m, 2H) 3,96-4,08 (m, 2H) 4,44 (d, J=4,99 Hz, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,35 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,17 (d, J=7,26 Hz, 5H) 7,24-7,34 (m, 6H) 7,45 (d, J=7,92 Hz, 2H) 7,52 (d, J=7,81 Hz, 4H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 915,1 (M+H)+, m/z ved 972,3 (M+CH₃CN+NH₄)⁺.



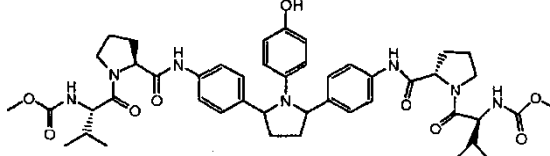
Eksempel 91: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-S-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(trifluormetyl)-fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-S-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 91A: (2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzimidazol-6,2-diyl))dipyrrolidiniumklorid

[0452] Eksempel 28C og 4-trifluormetylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 28D-28J for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer.

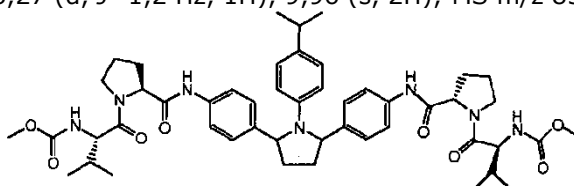
Eksempel 91B: metyl- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2-(5- $\{$ (2S,5S)-5- $\{$ 2- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1*H*-benzimidazol-5-yl $\}$ -1- $\{$ 4-(trifluormetyl)fenyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1*H*-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat og metyl- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2-(5- $\{$ (2*R*,5*R*)-5- $\{$ 2- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1*H*-benzimidazol-5-yl $\}$ -1- $\{$ 4-(trifluormetyl)fenyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1*H*-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0453] Produktet fra Eksempel 91A (1:1-blanding av cis- og trans-isomerer) (0,018 g, 0,027 mmol), HOBt (0,013 g, 0,082 mmol), EDAC (0,016 g, 0,082 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,014 g, 0,082 mmol) ble slått sammen i en 20 ml rundbunnet kolbe og løst opp i 1 ml DMF ved romtemperatur, man tilsatte 4-metylmorfolin (0,015 ml, 0,137 mmol), og den dannede klare, noe brune oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble analysert ved LC-MS, og man fastslo at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 50 ml EtOAc, vasket med 10% NaHCO₃ og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff. Materialet ble rensert ved preparativ HPLC på en Fenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA-kolonne (30 mm $\times$ 75 mm). En gradient av acetonitril (A) og 0,1% trifluoreddiksyre i vann (B) ble brukt, med strømningshastigheten 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min lineær gradient 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min lineær gradient 95-10% A). Produktfraksjonene ble samlet og inndampet til tørrhet under vakuum og etterlot seg tittelforbindelsen som et brunt fast stoff, (11 mg, 44%) og en blanding av diastereomere trans-isomerer. ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,67-0,94 (m, 12H) 1,95 (m, 18H) 3,79-3,89 (m, 6H) 4,10 (s, 2H) 5,19 (s, 1H) 5,64 (s, 2H) 6,45 (s, 2H) 7,28 (s, 4H) 7,47 (s, 4H) 7,69 (s, 4H), 12,1 (b, 2H) ESI+(m/z):900,6, ESI-(m/z):898,8.



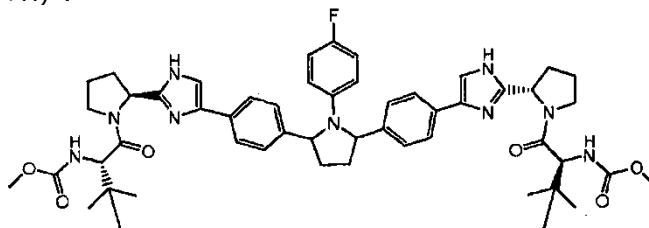
Eksempel 92: dimetyl($\{$ (2S,5S)-1-(4-hydroksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ })biskarbamat og dimetyl($\{$ (2*R*,5*R*)-1-(4-hydroksyfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ })biskarbamat

[0454] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 88 (0,050 g, 0,058 mmol) i CH₂Cl₂ (1 mL) ved -78°C tilsatte man en 1,0 M oppløsning av bortribromid i CH₂Cl₂ (0,29 mL, 0,29 mmol). Den dannede mørkerøde oppløsning ble omrørt ved -78°C i 4 h og deretter varmet opp til romtemperatur og vasket med vann. Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble rensert ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-7,5% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (5,5 mg, 12%) som en blanding av trans-diastereomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,86-0,90 (m, 6H), 0,90-0,95 (m, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,82-2,04 (m, 8H), 2,08-2,19 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 4,02 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,40-4,46 (m, 2H), 5,08 (d, *J*=6,3 Hz, 2H), 6,08 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,38 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 8,27 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 9,96 (s, 2H); MS *m/z* 854,4 (M+H)⁺.



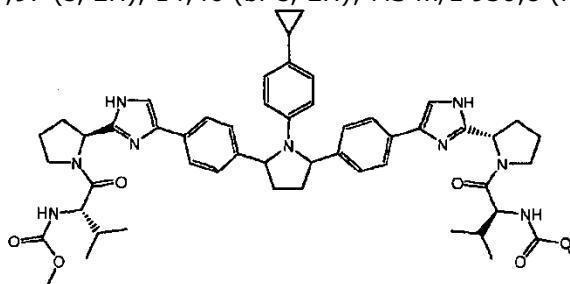
Eksempel 93: dimetyl({(2S,5S)-1-[4-(propan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-({(2R,5R)-1-[4-(propan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0455] Tittelforbindelsen ble fremstilt som en blanding av trans-diastereomerer ved bruk av prosedyrene beskrevet for syntese av Eksemplene 34A, 34B, 34C, 34D og 34E, idet man brukte 4-isopropylanilin i stedet for 4-*tert*-butylanilin. ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85-0,90 (m, *J*=5,8, 5,8 Hz, 6H), 0,90-0,96 (m, 6H), 1,02-1,06 (m, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 8H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 3,52 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,02 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 5,14 (d, *J*=6,5 Hz, 2H), 6,15-6,20 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 4H), 9,97 (s, 2H); MS *m/z* 880,5 (M+H)⁺.



Eksempel 94: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0456] Produktet fra Eksempel 45D (28 mg, 0,048 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 45E, idet man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre, for å gi tittelforbindelsen (18 mg, 41%) som en blanding av diastereomerer. ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,86 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,94-2,25 (m, 6H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,72-3,95 (m, 4H), 4,19 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 5,09 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 5,35 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 6,26 (dd, *J*=9,1, 4,4 Hz, 2H), 6,81 (t, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=7,2 Hz, 4H), 7,68 (dd, *J*=7,8, 5,4 Hz, 4H), 7,97 (s, 2H), 14,46 (br s, 2H); MS *m/z* 930,8 (M+H)⁺.



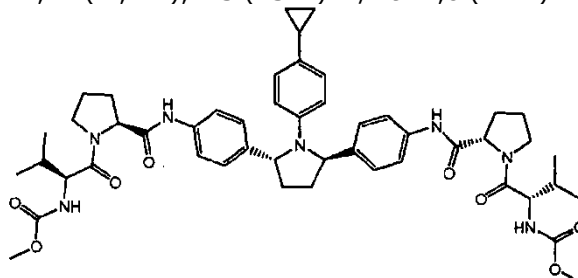
Eksempel 95: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 95A: (S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol) og (S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)

[0457] Produktet fra Eksempel 68C (1,27 g, 1,568 mmol) ble løst opp i diklormetan (12 mL). Blandingen ble avkjølt til 0°C og trifluoreddiksyre (8 mL, 104 mmol) ble tilsatt langsomt. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 1h. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 10%). Tittelforbindelsen ble eluert som den første av 2 stereoisomerer og ble erholdt som en blanding av trans-diastereomerer (510 mg, 53%).

Eksempel 95B: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

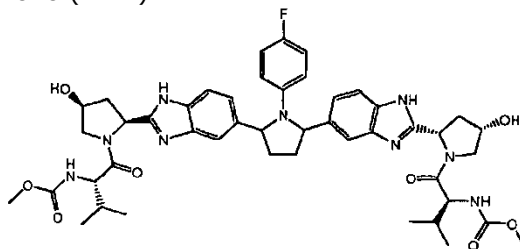
[0458] Produktet fra Eksempel 95A (150 mg, 0,246 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (86 mg, 0,492 mmol), 4-metylmorfolin (0,216 mL, 1,968 mmol), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (104 mg, 0,541 mmol) og 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (83 mg, 0,541 mmol) ble slått sammen i DMF (10 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjikt ble vasket med mettet natriumbikarbonat og to ganger med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (78 mg, 34%) as et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,35-0,41 (m, 2H) 0,65-0,72 (m, 2H) 0,81-0,92 (m, 12H) 1,58-1,64 (m, 1H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,86-2,03 (m, 6H) 2,07-2,17 (m, 4H) 2,24-2,30 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,74-3,82 (m, 4H) 4,04 (t, J=7,86 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,72, 2,93 Hz, 2H) 5,14-5,26 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,64 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,10-7,30 (m, 6H) 7,34-7,69 (m, 6H) 11,64-12,11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,8 (M+H)+.



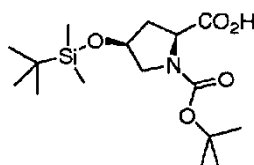
Eksempel 96: dimetyl([(2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0459] Eksempel 38A og 4-cyklopropylanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 34A, 34B, 34C, 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (62 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,36-0,46 (m, 2H) 0,63-0,77 (m, 2H) 0,87 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,92 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,52-2,46 (m, 15H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,66 (m, 2H) 3,75-3,85 (m, 2H) 4,02 (t,

$J=8,46$ Hz, 2H) 4,42 (dd, $J=8,02$, 4,88 Hz, 2H) 5,14 (d, $J=6,40$ Hz, 2H) 6,14 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 6,65 (d, $J=8,67$ Hz, 2H) 7,10 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 7,30 (d, $J=8,35$ Hz, 2H) 7,48 (d, $J=8,57$ Hz, 4H) 9,97 (s, 2H). MS (APCI) m/z 878 (M+H)⁺.



Eksempel 97: metyl-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)-5-{2-[(2S,4S)-4-hydroksy-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl-4-hydroksypyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat og metyl-[(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)-5-{2-[(2S,4S)-4-hydroksy-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroksypyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat [0460]

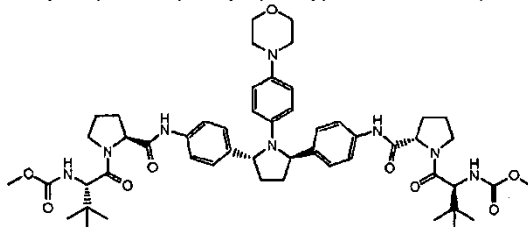


Eksempel 97A: (2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)pyrrolidin-2-karboksylysyre

[0461] (2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylysyre (5,31 g, 22,96 mmol) og imidazol (7,82 g, 115 mmol) ble slått sammen i diklormetan (106 mL) og dimetylformamid (22 mL) ved omgivelsestemperaturen og behandlet ved porsjonsvis tilsetning av tert-butyldimetylsilan (7,61 g, 50,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer og deretter fortynnet med vann og ekstrahert inn i etylacetat og inndampet for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 97B

[0462] Produktet fra Eksempel 29D (0,906 g, 2,62 mmol) ble prosessert som i Eksemplene 29E, 29F, 29G og 29H, idet man brukte Eksempel 97A i stedet for S-Boc-prolin i trinn 29E for å gi tittelforbindelsen (0,012 g, 13%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,69-0,85 (m, 12H) 1,27-1,39 (m, 1H) 1,53 (dt, $J=21,31$, 6,64 Hz, 1H) 1,71 (s, 4H) 1,80-1,90 (m, 2H) 2,02 (d, $J=7,70$ Hz, 2H) 2,54-2,62 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,68 (t, $J=10,63$ Hz, 2H) 3,93-4,00 (m, 2H) 4,39 (s, 2H) 5,13 (s, 2H) 5,38 (s, 2H) 6,19-6,38 (m, 4H) 6,74 (d, $J=2,60$ Hz, 2H) 7,08 (s, 2H) 7,21-7,36 (m, 4H) 7,40-7,51 (m, 2H) 12,21-12,38 (m, 2H); MS TFA+ m/z 882,5 (M+H)⁺.



Eksempel 98: dimetyl({(2R,5R)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat
Eksempel 98A: 4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)morfolin

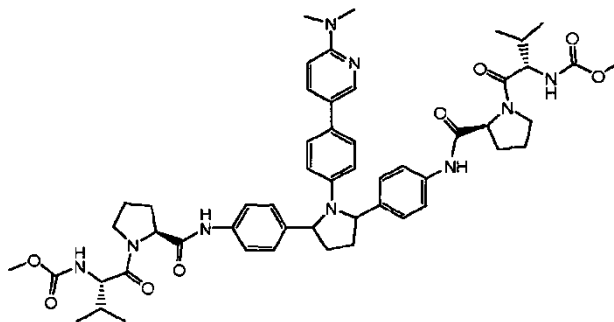
[0463] Produktet fra Eksempel 38A og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1D og ved bruk av NMP som løsemiddel for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

Eksempel 98B: 4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0464] Produktet fra Eksempel 98A i tetrahydrofuran (20 mL) ble tilsatt til Ra-Ni (vannvått, A-7000, 0,8 g, 12,63 mmol) i en 50 mL trykkolbe og omrørt i 2 timer ved omgivelsestemperaturen under 30 psi hydrogen. Blandingen ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet for å gi tittelforbindelsen (0,31 g, 44%). MS (DCI) m/z 415 ($M+II$)⁺.

Eksempel 98C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0465] Produktet fra Eksempel 98B ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 55F, 55G og 26J (med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre) for å gi tittelforbindelsen (0,13 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,93 (d, J = 20,5, 17H), 1,92-1,79 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,1, 3H), 2,84-2,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,68-3,58 (m, 6H), 3,83-3,70 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,9, 2H), 4,43 (dd, J = 7,9, 5,3, 2H), 5,12 (d, J = 6,3, 2H), 6,17 (d, J = 9,1, 2H), 6,60 (d, J = 9,1, 2H), 7,07 (d, J = 8,8, 2H), 7,11 (d, J = 8,5, 4H), 7,48 (d, J = 8,5, 4H), 9,98 (s, 2H). Urenhet ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,63 (d, J = 5,6, 2H), 3,17 (d, J = 5,3, 3H), 4,09 (q, J = 5,3, 1H). MS (ESI) m/z 952 ($M+H$)⁺.



Eksempel 99: dimetyl([(2S,5S)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

Eksempel 99A: 5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin

[0466] Produktet fra Eksempel 86A (25,7 mg, 0,055 mmol) ble slått sammen i et mikrobølgerør med 6-(dimetylamino)pyridin-3-ylborsyre (17,49 mg, 0,105 mmol), tribasisk kaliumfosfat (24,70 mg, 0,116 mol) og 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocenpalladiumdiklorid (2,504 mg, 3,84 μ mol). Røret ble forseglet og en løsemiddelblanding av THF (2 mL) og vann (0,6 mL) tilsatt gjennom en sprøyte. Reaksjonsblandingen ble spylt med nitrogen ved romtemperatur i tre minutter mens oppløsningen ble sort. Kromatografisk analyse viste at reaksjonen var fullført. Innholdet i mikrobølgerøret ble fordelt mellom saltvann (3 mL) og etylacetat (3 mL). Vannet ble trukket av og den organiske fase tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Det urensede produkt ble rensed ved kromatografi på silikagel fra 2 opp til 20% etylacetat i heksan for å gi tittelforbindelsen (26,8 mg, 96% utbytte) som et oransje fast stoff som en blanding av stereoisomerer. MS ESI(+) m/z ved 510,4 ($M+H$)⁺.

Eksempel 99B: 4,4'-(1-(4-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0467] Produktet fra Eksempel 99A (26,8 mg, 0,053 mmol) ble løst opp i THF (526 μ L) i en rundbunnet kolbe som man deretter tilsatte etanol (526 μ L) til, hvilket førte til en gul felning. Til denne suspensjon tilsatte man platin(IV)oksid (3,16 mg, 0,014 mmol). Kolben ble stoppet med et septum og innholdet ble vakuumavgasset tre ganger. Hydrogen ble innført via en ballong, og blandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i to og en halv time. Reaksjonsblandingen

ble vakuumfiltrert gjennom en sand- og celittplugg, som ble skylt med THF og metanol inntil filtratet var u.v.(-). Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen i kvantitativt utbytte som et hvitt fast stoff som en blanding av stereoisomerer. MS ESI(+), m/z ved 450,7 (M+H)+.

Eksempel 99C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

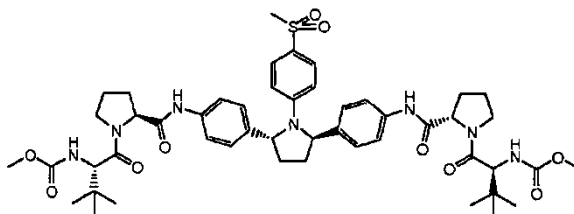
[0468] Produktet fra Eksempel 99B (23,83 mg, 0,053 mmol) ble omsatt med (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (27,8 mg, 0,129 mmol) som beskrevet i Eksempel 1F, med mindre modifikasjon. Det urensede produkt ble isolert ved fordeling av reaksjonsblandingen mellom etylacetat (10 mL) og vann (3 mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x3 mL), tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Kromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 2-100% etylacetat i heksan gav tittelforbindelsen (32,6 mg, 73% utbytte) som et kremfarget fast stoff som en blanding av stereoisomerer.

Eksempel 99D: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))dipyrrolidin-2-karboksamid

[0469] Produktet fra Eksempel 99C (32,6 mg, 0,039 mmol) ble omsatt med trifluoreddiksyre (0,071 mL, 0,927 mmol) som beskrevet i Eksempel 1G for å gi tittelforbindelsen (22,5 mg, 90% utbytte) som et kremfarget fast stoff som en blanding av stereoisomerer.

Eksempel 99E: dimetyl([(2S,5S)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-{4-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

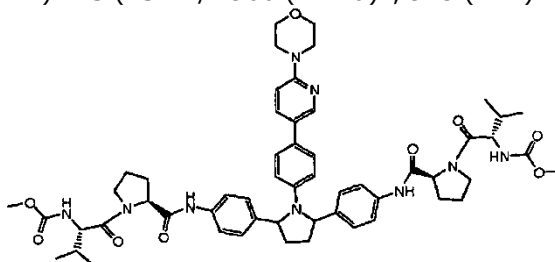
[0470] Produktet fra Eksempel 99D (22,5 mg, 0,035 mmol) ble omsatt med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (19,41 mg, 0,111 mmol) som beskrevet i Eksempel 86C. Kromatografi på silikagel (10% etylacetat/90% heksan til 100% etylacetat/4% metanol) gav tittelforbindelsen (14,5 mg, 43,3% utbytte), et guloransje fast stoff som mørknet noe når det fikk stå, som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,77-0,99 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,76-2,24 (m, 11H) 2,98 (s, 6H) 3,52 (s, 6H) 3,58-3,65 (m, 2H) 3,76-3,90 (m, J=9,54 Hz, 2H) 3,95-4,11 (m, 2H) 4,36-4,47 (m, 2H) 5,19-5,27 (m, 2H) 6,30 (s, 2H) 6,58 (d, J=9,00 Hz, 1H) 7,17 (t, J=8,08 Hz, 4H) 7,30 (d, J=8,02 Hz, 3H) 7,52 (d, J=7,37 Hz, 4H) 7,57-7,63 (m, 1H) 7,63-7,68 (m, 1H) 7,91 (s, 1H) 8,18-8,22 (m, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 959,4 (M+H)+.



Eksempel 100: dimetyl([(2R,5R)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

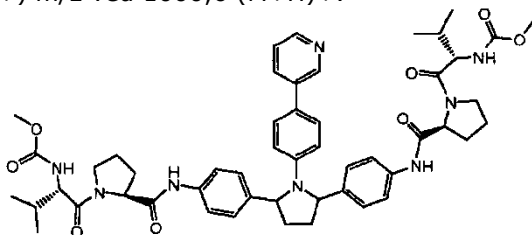
[0471] Eksempel 38A og 4-(metylsulfonyl)anilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 98A, 98B, 55F, 55G og 26J (med (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3,3-dimetylbutansyre; reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (55 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 8,96 (d, J = 5,1, 18H), 1,24 (s, 1H), 1,69 (d, J = 5,7, 2H), 2,04-1,74 (m, 7H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,54 (s, 6H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,9, 2H), 4,43 (dd, J = 7,8, 5,4, 2H), 5,32 (d, J = 6,1,

2H), 6,39 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$, 4H), 7,43 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,53 (d, $J = 8,6$, 4H), 10,03 (s, 2H). MS (ESI m/z 966 ($M+Na$)⁺, 943 ($M-H$)⁺.



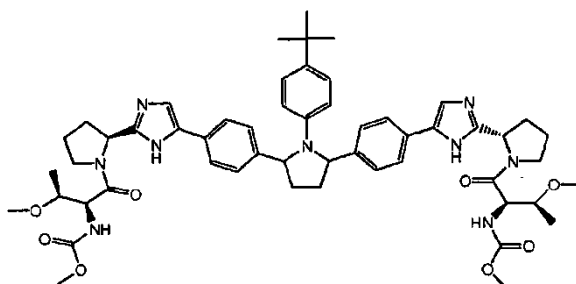
Eksempel 101: dimetyl([(2S,5S)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat og dimetyl([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-me-thyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat

[0472] Eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-morfolin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 99A, 99B, 1F, 1G og 86C for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,67 (s, 2H) 1,75-2,20 (m, 11H) 3,36-3,41 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,65-3,72 (m, 4H) 3,79 (s, 2H) 4,02 (s, 2H) 4,36-4,48 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 6,32 (d, $J=7,70$ Hz, 2H) 6,78 (d, $J=9,00$ Hz, 1H) 7,12-7,18 (m, 4H) 7,21 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 7,31 (d, $J=8,35$ Hz, 2H) 7,52 (d, $J=7,48$ Hz, 4H) 7,63-7,69 (m, 1H) 8,22-8,27 (m, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 1000,6 ($M+H$)⁺.



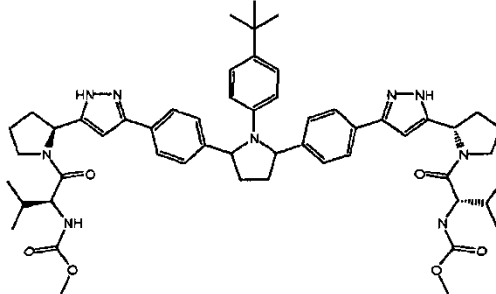
Eksempel 102: dimetyl({(2S,5S)-1-[4-(pyridin-3-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-{(2R,5R)-1-[4-(pyridin-3-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0473] Eksempel 86A og pyridin-3-ylborsyre ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 99A, 99B, 1F, 1G og 86C for å gi tittelforbindelsen som en 1:1-blanding av trans-diastereomerer (35,8 mg). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,71-1,05 (m, 11H) 1,68 (s, 2H) 1,87 (s, 8H) 2,06-2,21 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,67 (m, 2H) 3,80 (s, 2H) 4,02 (d, $J=1,73$ Hz, 2H) 4,43 (dd, $J=7,97$, 4,93 Hz, 2H) 5,26 (d, $J=6,29$ Hz, 2H) 6,37 (d, $J=7,92$ Hz, 2H) 7,17 (dd, $J=8,57$, 1,95 Hz, 4H) 7,28-7,36 (m, 5H) 7,52 (d, $J=7,81$ Hz, 4H) 7,82-7,87 (m, 1H) 8,36 (dd, $J=4,72$, 1,36 Hz, 1H) 8,69 (s, 1H) 10,00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z ved 915,6 ($M+H$)⁺



Eksempel 103: metyl-[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-D-treonyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-5-yl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-D-treonyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-imidazol-5-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0474] Produktet fra Eksempel 201A (0,122 g, 0,639 mmol) og HOBt (0,098 g, 0,639 mmol) ble slått sammen og løst opp i 2 ml DMF og deretter avkjølt i et isbad til mellom 0-5°C. Til denne oppløsning tilsatte man EDAC (0,123 g, 0,639 mmol) fulgt av 4-metylmorfolin (0,211 ml, 1,917 mmol), og blandingen ble omrørt 5 minutter, hvorefter man tilsatte dråpevis blandingen av produktene fra Eksempel 42F (0,2 g, 0,320 mmol) i DMF (2 ml) med en DMF-vasking (1 ml). pH av oppløsningen ble justert med ytterligere 4-metylmorfolin (0,1 ml, 0,96 mmol), og blandingen ble omrørt i til sammen 90 minutter i isbadet. Reaksjonsblanding ble analysert ved LC-MS etter 90 min og man fastslo at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblanding ble fortynnet med 100 ml EtOAc og vasket med 25 ml vann. Sjøktene ble separert, og det vandige sjøkt ble ekstrahert med ytterligere 100 ml EtOAc. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med 10% NaHCO₃ og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en lillafarget olje. Oljen ble løst opp i 10 ml CH₂Cl₂ og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 25 minutter. Tittelforbindelsene ble isolert som et lysegult fast stoff, 60 mg, 19%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,86 (m, 2H) 1,00-1,18 (m, 15H) 1,27 (m, 2H) 1,70 (m, sH) 1,99 (m, 2H) 2,15 (m, 4H) 3,18 (d, J=10,08 Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,81 (m, 4H) 4,27 (m, 2H) 5,06 (m, 2H) 5,21 (d, 2H) 6,21 (d, 2H) 6,94 (d, 2H) 7,17 (d, 2H) 7,29 (d, 2H) 7,38 (d, J=1,73 Hz, 2H) 7,51 (d, 2H) 7,62 (d, J=8,02 Hz, 2H) 11,68 (s, 2H), 12,01 (m, 2H); ESI+: 972,6



Eksempel 105: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl}fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 105A: 1-(4-*tert*-butylfenyl)-2,5-bis(4-((trimetylsilyl)etynyl)fenyl)pyrrolidin

[0475] Til et ovnstørket mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) spylt med nitrogen tilsatte man produktet fra Eksempel 42C (340 mg, 0,662 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid (18,60 mg, 0,026 mmol), THF (2 mL) og trietylamin (2 mL). Man rørte om ved romtemperatur i 5 min og tilsatte deretter kobber(I)jodid (2,52 mg, 0,013 mmol), omrørte den gule blanding i 2 min, hvorefter man boblet nitrogen gjennom i 15 min. Man tilsatte trimetylsilylacetylen (0,374 mL, 2,65 mmol), forseglete røret med en krympehette av aluminium og varmet opp i et oljebad ved 70°C i 20 timer. Man avkjølte reaksjonsblanding til romtemperatur, tilsatte ferskt bis(trifenylfosfin)-palladium(II)diklorid (18,60 mg, 0,026 mmol) og kobber(I)jodid (2,52 mg, 0,013 mmol), tilsatte ytterligere trimetylsilylacetylen (0,374 mL, 2,65 mmol) og fortsatte oppvarmingen ved 80°C i 24

timer. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet med Et₂O (50 mL), vasket med H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lysebrunt skum (470 mg). Man renset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 10 cm, 2% Et₂O/heksan) for å gi tittelproduktet som et gult skum (324 mg, 89%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 548 (M+H)⁺.

Eksempel 105B: 1-(4-*tert*-butylfenyl)-2,5-bis(4-etynylfenyl)pyrrolidin

[0476] Man løste opp produktet fra Eksempel 105A (322 mg, 0,588 mmol) i vannfritt THF (5 mL) under nitrogen, tilsatte 1M TBAF i THF (1,322 mL, 1,322 mmol) og omrørte ved 25°C i 30 min. Reaksjonsblandingen mørknet umiddelbart etter tilsetningen og holdt en mørkebrun farge gjennom hele reaksjonen. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, løste opp residuet i Et₂O (50 mL), vasket med H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lysebrunt skum (289 mg). Man renset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 14 cm, 20% CH₂Cl₂/heksan) til tittelforbindelsen som et lysegult skum (176 mg, 74%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 404 (M+H)⁺.

Eksempel 105C: (S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1-(4,1-fenylen)))-bis(1-(N-Boc-(S)-pyrrolidin-2-yl)prop-2-yn-1-on

[0477] I en flammestørket 10-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra Eksempel 105B (94,3 mg, 0,234 mmol) i vannfritt THF (2 mL) under nitrogen og avkjølte til -78°C, tilsatte 1,6 M n-BuLi i heksan (0,365 mL, 0,584 mmol) langsomt og dråpevis via en gasstett sprøyte, og omrørte den grønnule oppløsning i 1 time ved -78°C. I en atskilt flammestørket 10-mL rundbunnet kolbe spyllt med nitrogen fremstilte man en oppløsning av N-(*tert*-butoksykarbonyl)-L-prolin-N'-metoksy-N'-metylamid (166 mg, 0,631 mmol) i vannfritt THF (1 mL) og avkjølte til -78°C. Man tilsatte dianionblandingen dråpevis via en gasstett sprøyte utstyrt med en 16G-nål til Weinrebamid-oppløsningen og omrørte ved -78°C i 30 min, erstattet tørris-aceton-badet med et isvannbad og omrørte ved 0°C i 1 time. Man fjernet kjølebadet og omrørte ved romtemperatur i 1 time, og den slørete gule blanding ble til en mørkegul oppløsning. Man inaktiverte reaksjonsblandingen med mettet vandig NH₄Cl (10 mL), ekstraherte med Et₂O (2 x 25 mL), vasket de sammenslåtte eterekstrakter med H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til en gul olje (214 mg). Man renset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, gradient fra 5% til 7% EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (77 mg, 41%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 798 (M+H)⁺, 1595 (2M+H)⁺.

Eksempel 105D: (2S,2'S)-*tert*-butyl-2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl))-bis(4,1-fenylen))bis(1H-pyrazol-5,3-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0478] Man løste opp produktet fra Eksempel 105C (75 mg, 0,094 mmol) i vannfritt absolutt EtOH (1 mL) under nitrogen, tilsatte hydrazinhydrat (0,023 mL, 0,235 mmol) og omrørte den gule oppløsning ved romtemperatur i 1 time. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, azeotropiserte den gule olje med toluen (2 x 5 mL), gjenoppløste i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan, inndampet og tørket det lysegule faste stoff under vakuum. Man renset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 15 cm, 4% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (59 mg, 76%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 826 (M+H)⁺, 848 (M+Na)⁺.

Eksempel 105E: (S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(5-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-pyrazol

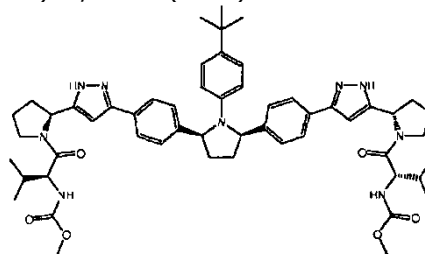
[0479] Man løste opp produktet fra Eksempel 105D (57,5 mg, 0,070 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (2 mL) under nitrogen, tilsatte TFA (1 mL, 12,98 mmol) og omrørte ved 25°C i 30 min. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, tok opp residuet i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan,

inndampet til et gult residuum og tørket under vakuum (83 mg). TFA-saltet ble løst opp i vannfritt MeOH (7 mL) under nitrogen, behandlet med forhåndsvasket (H_2O og MeOH) og tørket Amberlite IRA-400(OH)-harpiks (750 mg, ~15 ekv OH^- basert på ~1,4 mekv/g tørr harpiks) og omrørte ved 25°C i 2 timer. Man vakuummfiltrerte i en Büchnertrakt og vasket harpiksen grundig med MeOH.

- 5 Filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og residuet tatt opp i 1:5 vol/vol CH_2Cl_2 /heksan og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (41 mg, 94%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 626 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1251 ($2\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel 105F: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-(3-\{4-[(2S,5S)-1-(4\text{-tert-butylfenyl})-5-(4-\{5-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl})\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-pyrazol-3-yl}\}\text{fenyl})\text{-pyrrolidin-2-yl}\}\text{fenyl})-1H\text{-pyrazol-5-yl})\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat og metyl-}\{(2S)-1-[(2S)-2-(3-\{4-[(2R,5R)-1-(4\text{-tert-butylfenyl})-5-(4-\{5-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl})\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-pyrazol-3-yl}\}\text{fenyl})\text{pyrrolidin-2-yl}\}\text{fenyl})-1H\text{-pyrazol-5-yl})\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

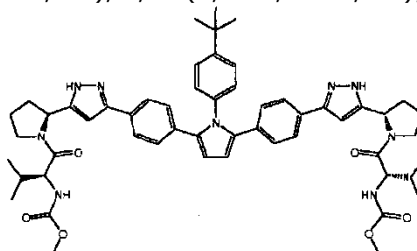
- [0480] I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp produktet fra Eksempel 105E (39,7 mg, 0,063 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) og avkjølte til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (23,89 mg, 0,136 mmol), HOBT-hydrat (21,37 mg, 0,140 mmol), EDAC (27,3 mg, 0,140 mmol) og N-metylmorfolin (0,021 mL, 0,190 mmol). Man fjernet kjølebadet og omrørte den mørkegule oppløsning ved 25°C i 1 time. Man fortynnet reaksjonsblandingen med EtOAc (50 mL), vasket med H_2O (3 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO_4 , filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et lyst ferskenfarget fast stoff (63 mg). Man løste opp det urensede materiale i CH_2Cl_2 og renset ved flash-kromatografi (silikagel, 2,5 cm x 10 cm, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) for å gi en 1:1,25 trans:cis-produktblanding (34 mg, 94% purity). Man løste opp residuet i 1:1 vol/vol DMSO/MeOH (2 mL) og renset ved RP- C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C_{18} 6 μm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient av 90:10 0,1% TFA i $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ til 100% AcCN ved 20 mL/min. Fraksjoner som inneholdt en blanding av trans-diastereomerene ble inndampet ved rotasjonsfordampning, og residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH_2Cl_2 /heksan og inndampet (5 ganger) og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (12 mg, 16%). ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,76-0,94 (m, 12H), 1,10 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 3H), 1,71 (d, $J=5,42$ Hz, 2H), 1,82-2,17 (m, 9H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,85 (m, 4H), 4,05 (t, $J=8,08$ Hz, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 5,26 (d, $J=5,96$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 6,39 (d, $J=1,30$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,62 (d, $J=7,92$ Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 940 ($\text{M}+\text{H}^+$).



- Eksempel 106: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-(3-\{4-[(2R,5S)-1-(4\text{-tert-butylfenyl})-5-(4-\{5-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl})\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-pyrazol-3-yl}\}\text{fenyl})\text{-pyrrolidin-2-yl}\}\text{fenyl})-1H\text{-pyrazol-5-yl})\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

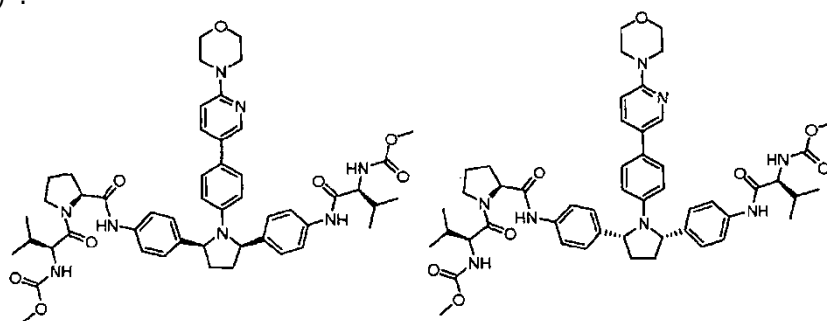
- [0481] Fra den preparative HPLC-separasjon i Eksempel 105F erholdt man tittelforbindelsen (cis) som et gult fast stoff (16 mg, 21%). ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,77-0,93 (m, 12H), 1,14 (s, 9H), 1,17-1,31 (m, 2H), 1,80-2,18 (m, 11H), 3,35 (d, $J=8,02$ Hz, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,72-3,85 (m, 4H), 4,06 (t, $J=8,29$ Hz, 2H), 4,71-4,79 (m, 2H),

5,13-5,20 (m, 2H), 6,35 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=8,24$ Hz, 4H), 7,71 (d, $J=7,59$ Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 940 (M+H)⁺.



Eksempel 107: metyl- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2-(3- $\{$ 4-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4- $\{$ 5- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-pyrazol-3-yl $\}$ fenyl $\}$ -1H-pyrrol-2-yl $\}$ fenyl $\}$ -1H-pyrazol-5-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0482] I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp produktet fra Eksempel 105E (5,1 mg, 8,15 μ mol) i vannfritt DMF (400 μ L) og avkjølte til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (3,07 mg, 0,018 mmol), HOBT-hydrat (2,75 mg, 0,018 mmol), EDAC (3,51 mg, 0,018 mmol) og N-metylmorfolin (2,69 μ L, 0,024 mmol). Man fjernet kjølebadet og omrørte den mørkegule oppløsning ved 25°C i 18 timer. Man fortynnet reaksjonsblandingen i EtOAc (50 mL), vasket med H₂O (2 x 10 mL) og saltvann (10 mL), tørket det organiske sjikt over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult fast stoff (9,6 mg). Man løste opp i 1:1 vol/vol MeOH/DMSO (1,5 mL) og renset ved RP-C₁₈ HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C₁₈ 6 μ m 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient fra 90:10 0,1% TFA i H₂O/AcCN til 100% AcCN med 20 mL/min. Rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning og azeotropisert med toluen (25 mL), og residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan og inndampet (3 ganger) og deretter tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (2,5 mg, 25%). ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,92 (m, 12H), 1,27 (s, 9H), 1,80-2,15 (m, 10H), 3,53 (s, 6H), 3,69-3,84 (m, 4H), 4,05 (t, $J=8,24$ Hz, 2H), 5,08-5,16 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,53 (s, 2H), 7,06 (dd, $J=8,29$, 2,87 Hz, 6H), 7,26 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,44-7,55 (m, 4H), 12,92 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 936 (M+H)⁺.



Eksempel 108: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N- $\{$ 4- $\{$ (2S,5R)-5-(4- $\{$ [N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino $\}$ fenyl)-1- $\{$ 4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ fenyl $\}$ -L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N- $\{$ 4- $\{$ (2R,5S)-5-(4- $\{$ [N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino $\}$ fenyl)-1- $\{$ 4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ fenyl $\}$ -L-prolinamid

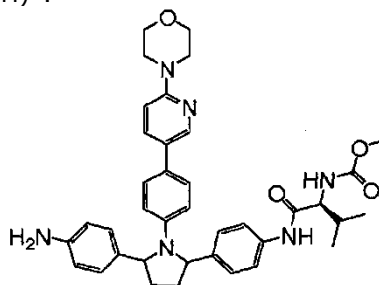
Eksempel 108A: 4-(5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)morfolin

[0483] I et mikrobølgerør (størrelse L, 20 mL) spylt med nitrogen og forseglet med gummiseptum løste man opp produktet fra Eksempel 86A (160 mg, 0,342 mmol) og 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]morfolin (153 mg, 0,512 mmol) i THF (6 mL), tilsatte en oppløsning av kaliumfosfat (176 mg, 0,803 mmol) i vann (2 mL) og spylte reaksjonsblandingen med nitrogen i 5 min. Man tilsatte 1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocen-

palladiumdiklorid (12,02 mg, 0,018 mmol) og omrørte ved 25°C i 15 min. Under denne prosess mørknet reaksjonsblandingen raskt og fikk en brun farge. Man fortynnet reaksjonsblandingen med EtOAc (50 mL), vasket med saltvann (10 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man løste opp residuet i CH₂Cl₂ og rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 20% EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (176 mg, 93%) som en blanding av stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,82-1,94 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 3,37-3,47 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 4H), 5,03 (t, J=5,37 Hz, 2H), 6,40 (d, J=8,89 Hz, 2H), 6,82 (d, J=9,00 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=8,84, 2,55 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,78 Hz, 4H), 8,28 (d, J=8,78 Hz, 4H), 8,29-8,31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 552 (M+H)⁺.

Eksempel 108B: 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

[0484] Man spylte en 100-mL rundbunnet kolbe med produktet fra Eksempel 108A (174,7 mg, 0,317 mmol), delvis løst opp i THF (12,50 mL) og absolutt EtOH (2,50 mL), tømte for gass i husvakuum og fylte kolben med nitrogen, hvorefter man tilsatte platin(IV)oksid (14,38 mg, 0,063 mmol), tømte kolben for gass i et husvakuum og fylte med hydrogen fra en ballong, gjentok tømme/fylle-syklusen 3 ganger og omrørte den heterogene reaksjonsblanding kraftig under hydrogen (1 atm). Etter 2 timer fylte man på ytterligere platin(IV)oksid (14,38 mg, 0,063 mmol) og fortsatte å omrøre kraftig under hydrogen ved 25°C. Etter 5 timer tilsatte man ytterligere platin(IV)oksid (14,38 mg, 0,063 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter vakuumfiltrert gjennom et leie av Celitt 545 i en Büchnertrakt, filterputen ble vasket med CHCl₃ (100 mL) og varm CHCl₃ (2 x 50 mL), og filtratet ble inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (101 mg, 65%) som en blanding av stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,71-1,87 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 4H), 4,57 (t, J=4,99 Hz, 2H), 4,95 (s, 4H), 6,42-6,53 (m, 3H), 6,57 (d, J=8,35 Hz, 4H), 6,76-6,89 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,35 Hz, 4H), 7,26 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,68 (dd, J=8,84, 2,44 Hz, 1H), 8,29 (d, J=2,39 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺.



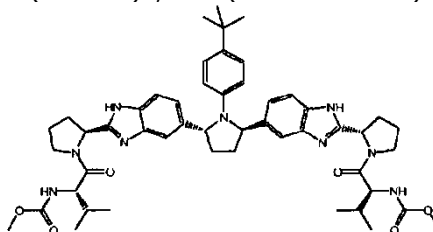
Eksempel 108C: metyl(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)-pyrrolidin-2-yl)fenylamino)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0485] I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp produktet fra Eksempel 108B (70 mg, 0,142 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (26,2 mg, 0,150 mmol) i vannfritt DMSO (1,5 mL), tilsatte HATU (58,6 mg, 0,150 mmol) og diisopropyletylamin (0,050 mL, 0,285 mmol) og omrørte den mørkegule oppløsning ved 25°C i 15 min. Man fortynnet reaksjonsblandingen med MeOH (1,5 mL) og rensset ved RP-C₁₈ HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C₁₈ 6 μm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient fra 95:5 0,1% TFA i H₂O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H₂O/AcCN, deretter 10 min til 100% AcCN med 20 mL/min. De rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°) til et lite volum, fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl₃ (50 mL) og mettet vandig NaHCO₃ (15 mL), sjiktene ble atskilt og man tørket det organiske ekstrakt over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et

lysegult fast stoff (48 mg, 52%). ^1H NMR viste at materialet var en ~3:1 trans:cis-blanding; MS (ESI+) m/z 649 (M+H) $^+$, 1297 (2M+H) $^+$.

Eksempel 108D: *N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl-*N*-{4-[(2*S*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid
ACD v12 og *N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl-*N*-{4-[(2*R*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid
ACD v12

[0486] I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp 3:1 trans/cis-blanding fra Eksempel 108C (44 mg, 0,068 mmol) og produktet fra Eksempel 37B (20,31 mg, 0,075 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL), tilsatte HATU (29,2 mg, 0,075 mmol) og diisopropyletylamin (0,024 mL, 0,136 mmol), og omrørte den gule oppløsning ved 25°C i 30 min. Man fortynnet reaksjonsblandingen med MeOH (1 mL) og renset ved RP- C_{18} HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C_{18} 6 μm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient fra 95:5 0,1% TFA i $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ til 25:75 0,1% TFA i $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$, deretter 10 min til 100% AcCN med 20 mL/min. Den først eluerte forbindelse (18,8 mg, 31%) viste seg i henhold til ^1H NMR å være trans-diastereomeren. Fraksjonene av den senere eluerte topp ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til et lite volum og fordelt mellom 20% iPrOH/ CHCl_3 (50 mL) og mettet vandig NaHCO_3 (15 mL), sjiktene ble atskilt, og den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO_4 , filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi en 2:3 trans:cis-blanding som et elfenbenshvitt fast stoff (10 mg). Blandingen ble løst opp i 1:1 vol/vol Me-OH/DMSO (1,5 mL) og renset ved RP- C_{18} HPLC (Fenomenex Luna C_8 (2) 5 μm 100Å AXIA-kolonnes (30 mm x 75 mm)) under eluering med en gradient av 90:10 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{MeOH}$ til 100% MeOH for å gi cis-tittelforbindelsene som et lyst beige fast stoff (2 mg, 3%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,85-0,98 (m, 12H), 1,77-2,06 (m, 7H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 6H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,95 (t, $J=8,13$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J=8,57$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J=8,19, 4,72$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,43 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,89$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=8,57, 2,71$ Hz, 4H), 7,54-7,64 (m, 4H), 7,67 (dd, $J=8,89, 2,49$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J=2,49$ Hz, 1H), 10,04 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 903 (M+H) $^+$, 920 (M+ NH_4) $^+$, 961 (M+AcCN+ NH_4) $^+$.



Eksempel 109: metyl-{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 109A: 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon

Metode A:

[0487] Til en kolbe utstyrt med magnetisk rørestav og under en atmosfære av N_2 tilsatte man 4'-klor-3'-nitroacetofenon (10,0 g, 50,1 mmol) og THF (100 mL). Til denne omrørte blanding tilsatte man porsjonsvis fenyltrimetylammoniumtribromid (19,78 g, 52,6 mmol) i løpet av et tidsrom på 15 minutter. Den dannede blanding ble deretter omrørt mens man overvåket hver time ved LCMS. Etter 3 timer ble blandingen deretter filtrert, og dannede faste stoffer ble vasket med EtOAc. Den organiske oppløsning ble deretter inndampet, H_2O og 10% vandig NaHCO_3 ble tilsatt, og det hele ble vasket med EtOAc (2 x 300 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble deretter

vasket med saltvann, tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Restmaterialet ble deretter underkastet rensing ved krystallisasjon (man løste opp materialet i 100 mL EtOAc og tilsatte langsomt heksan inntil det ble sløret, og lot det stå i noen timer) for å gi 9,81 g (70%) 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon som et elfenbenshvitt fast stoff. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,00 (s, 2H) 7,98 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 8,24 (dd, $J=8,54$, 2,14 Hz, 1H) 8,61 (d, $J=1,98$ Hz, 1H).

Metode B:

[0488] I en 500 mL rundbunnet kolbe fylte man 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (11,98 g, 60 mmol) i benzen (75 ml) for å gi en hvit suspensjon. Brom (9,59 g, 60,0 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter for å gi en mørkerød oppløsning. Man omrørte i 1 time for å gi en gul oppløsning, som ble inndampet under vakuum til et gult fast stoff. Man omkrystalliserte fra 9:1 heksan/etylacetat for å gi 2-brom-1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon som gule nåler.

Eksempel 109B: 1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion

[0489] Sink(II)klorid (14,68 g, 108 mmol) ble tilsatt til toluen (81 mL), deretter tilsatte man dietylamin (8,35 mL, 81 mmol) og tert-butanol (7,73 mL, 81 mmol), og den dannede heterogene oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 2 h. Deretter tilsatte man Eksempel 109A (15,0 g, 53,9 mmol) og 4'-klor-3'-nitroacetofenon (16,13 g, 81 mmol) til oppløsningen i én porsjon, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 42 h. Reaksjonsblandingen ble deretter inaktivert med 5% vandig svovelsyre (500 mL) og omrørt kraftig for å indusere dannelse av et fast stoff. Det dannede faste stoff ble vakuumfiltrert og deretter vasket suksessivt med toluen, vann og metanol. Deretter ble det faste stoff tilsatt til en oppløsning av varm etylacetat, den dannede heterogene oppløsning ble omrørt i 30 minutter, og deretter ble det faste stoff samlet og tørket over natten i en vakuumovn for å gi 16,6 g (78%) av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 8,27 (dd, $J = 8,4$, 1,9 Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

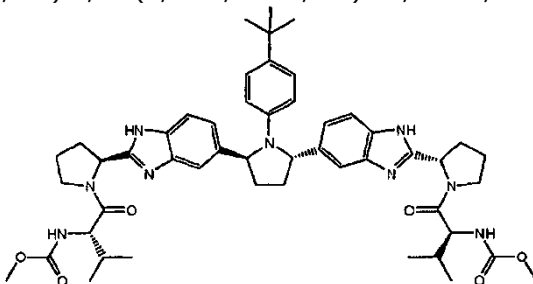
Eksempel 109C

[0490] (1S,4S)-1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol (R)-(+)-alfa,alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol (1,08 g, 4,28 mmol) ble løst opp i 70 mL THF ved omgivelsestemperaturen i en tørr kolbe under nitrogen, og trimetylborat (650 μL , 5,54 mmol) ble tilsatt dråpevis. Den dannede oppløsning ble omrørt i 1 time. Oppløsningen ble avkjølt i et kaldt bad til -10°C , og N,N-dietylanilinboran (9,18 mL, 51,6 mmol) ble tilsatt dråpevis med noe bobling. Etter 15 minutter ble denne oppløsning overført til en tilføringstrakt og tilsatt dråpevis til 1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)-butan-1,4-dion (Eksempel 109B) (10,0 g, 25,2 mmol) suspendert i 200 mL THF og avkjølt til -10°C . Man observerte bobling. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved omgivelsestemperaturen i 4 timer. Blandingen ble avkjølt i et isbad, og 30 mL MeOH ble tilsatt dråpevis inntil boblingen sluttet, og deretter fikk blandingen stå under omrøring ved omgivelsestemperaturen i 30 min. Blandingen ble filtrert for å fjerne et spor av uoppløselig, ureagert utgangsstoff. Filtratet ble inndampet, helt i 1 M HCl, ekstrahert inn i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet for å gi tittelforbindelsen (9,9 g, 99%) som et gult voksaktig fast stoff. Kiral HPLC e.e. >99,9% (RR-diol kunne ikke påvises). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,4$, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Eksempel 109D

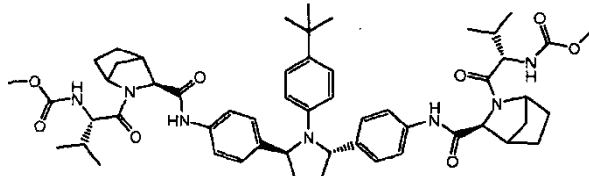
[0491] Produktet fra Eksempel 109C ble prosessert som i Eksempel 113A, 113B, 113C og 113D, idet man brukte 4-t-butylanilin i stedet for 4-cykloheksylanilin i prosedyren fra trinn 113A, for å gi 0,212 g (22%) av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,69 (d, $J=4,01$ Hz, 2H) 1,86-2,05 (m, 6H) 2,13-2,24 (m, 4H) 2,54 (d, $J=2,60$ Hz, 2H) 3,51-3,56 (m, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t, $J=8,13$ Hz, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,35 (d, $J=3,47$

Hz, 2H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,86-6,96 (m, 2H) 7,07 (t, J=7,81 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,98-12,08 (m, 2H); MS TFA+ m/z 889.

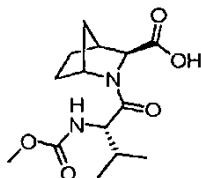


Eksempel 110: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-
5 {[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-
pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0492] Produktet fra Eksempel 28K ble renset ved kiral kromatografi på en Chirapak IA-kolonne under eluering med en blanding av heksan/metanol/tetrahydrofuran (3:1:1) for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,91 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,64-1,73 (m, 2H) 1,89-2,00 (m, 6H) 2,12-2,23 (m, 4H) 3,14-3,24 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,85 (m, 4H)
10 (m, 2H) 4,05 (td, J=8,38, 2,33 Hz, 2H) 5,07-5,16 (m, 2H) 5,30-5,39 (m, 2H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,90 (ddd, J=8,95, 4,72, 4,55 Hz, 2H) 7,06 (t, J=9,22 Hz, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,23-7,31 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 12,02 (d, J=23,42 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 888 (M+H)+.



Eksempel 111: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-
15 diylkarbamoyl(3S)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3,2-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-
biskarbamat [0493]



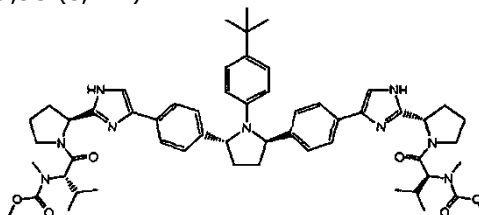
Eksempel 111A: (3S)-2-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)-2-azabicyklo-
20 (2,2,1)heptan-3-karboksylysyre

[0494] (3S)-etyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-karboksylat (1,25 g, 7,39 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (1,42 g, 8,13 mmol), diisopropyletylamin (6,45 mL, 36,9 mmol) og HATU (2,95 g, 7,76 mmol) ble slått sammen i dimetylformamid (40 mL) ved omgivelsestemperaturen og omrørt i 2 timer. Oppløsningen ble fortynnet med vann, og produktet
25 ble filtrert og tørket. Den tørkede ester (1,0 g, 3,06 mmol) ble tatt opp i vann (15 mL) og etanol (15 mL) og behandlet med natriumhydroksid (0,5 g, 12,5 mmol) ved omgivelsestemperaturen i 17 timer. Oppløsningen ble vasket med eter, deretter ble det vandige materiale nøytralisert med konsentrert HCl til pH 7, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat, tørket over natriumsulfat og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et voksaktig fast stoff.

Eksempel 111B: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-
30 diylkarbamoyl(3S)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3,2-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-
biskarbamat

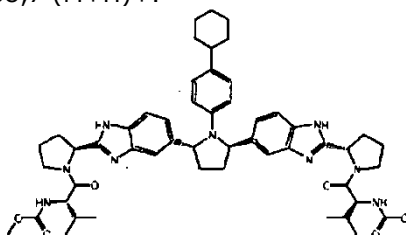
[0495] Produktet fra Eksempel 37E (0,05 g, 0,13 mmol), produktet fra eksempel 111A (0,097 g, 0,324 mmol), diisopropyletylamin (0,113 mL, 0,648 mmol) og HATU (0,104 g, 0,272

mmol) ble slått sammen i dimetylformamid (2 mL) ved omgivelsestemperaturen og omrørt i 3 timer. Oppløsningen ble helt i saltvann, ekstrahert inn i etylacetat, inndampet og rensset med en combi-flash 12g silikakolonne under eluering med 0-6% metanol i diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6H) 0,98 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,32 (d, J=8,89 Hz, 2H) 1,36-1,46 (m, 2H) 1,59-1,74 (m, 6H) 1,76-1,84 (m, 2H) 1,90 (td, J=13,88, 6,94 Hz, 2H) 2,01-2,09 (m, 2H) 2,40-2,47 (m, 2H) 2,60 (d, J=1,19 Hz, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,94 (s, 2H) 4,04-4,15 (m, 2H) 4,46 (s, 2H) 5,15 (d, J=6,51 Hz, 2H) 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,94 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,13 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,22 (d, J=8,46 Hz, 2H) 7,49 (d, J=8,57 Hz, 4H) 9,95 (s, 2H)



Eksempel 112: metyl-((2S)-1-((2S)-2-(4-{4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)(metyl)amino)-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-metylkarbamate

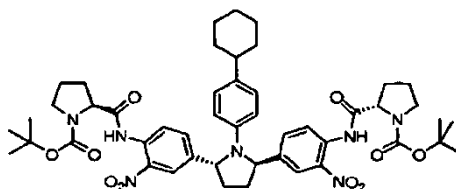
[0496] Produktet fra Eksempel 126H ble prosessert som i Eksempel 42B-42G, idet man brukte (S)-2-(metoksykarbonyl(metyl)amino)-3-metylbutansyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre i trinn 42G, for å gi 0,07 g (40%) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,83 (d, J=6,51 Hz, 6H) 1,09 (s, 9H) 1,63-1,75 (m, 2H) 1,86-2,00 (m, 4H) 2,03-2,21 (m, 6H) 2,77 (s, 6H) 3,10-3,22 (m, 4H) 3,63 (s, 6H) 3,74-3,84 (m, 2H) 4,98-5,07 (m, 2H) 5,16-5,23 (m, 2H) 6,21 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,88-6,96 (m, 2H) 7,15 (d, J=8,24 Hz, 4H) 7,22 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,36 (d, J=1,52 Hz, 2H) 7,51 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,61 (d, J=8,13 Hz, 4H) 11,70 (s, 2H); MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)⁺; MS ESI+ m/z 968,7 (M+H)⁺.



Eksempel 113: metyl-((2S)-1-((2S)-2-{5-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-{2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

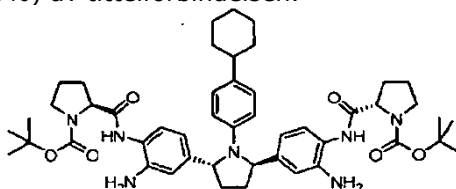
Eksempel 113A: (2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin

[0497] Produktet fra Eksempel 109C (2,0 g, 4,99 mmol) og trietylamin (1,51 mL, 14,96 mmol) ble løst opp i diklormetan (50 mL) og avkjølt i et isbad. Metansulfonylchlorid (0,855 mL, 10,97 mmol) i diklormetan (2 mL) ble tilsatt dråpevis, og den dannede blanding ble omrørt ved omgivelsestemperaturen i 2 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet og løst opp i dimetylformamid (8 mL). 4-Cykloheksylanilin (5,24 g, 29,9 mmol) ble tilsatt, og oppløsningen ble varmet opp til 65°C i 2 timer deretter helt i 1 M HCl og ekstrahert inn i diklormetan, inndampet og rensset med en combi-flash 80g silikakolonne under eluering med 0-20% etylacetat i heksan for å gi 1,38 g (51%) av tittelforbindelsen.



Eksempel 113B: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylen))bis(azandiy)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0498] Produktet fra Eksempel 113A (1,29 g, 2,39 mmol), (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat (1,53 g, 7,16 mmol), cesiumkarbonat (2,33 g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylksanten (0,33 g, 0,573 mmol) og tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (0,328 g, 0,358 mmol) ble slått sammen i dioksan (18 mL), og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 15 min. Deretter ble kolben korket med en tilbakeløpskondensator, og oppløsningen ble varmet opp til 100°C i 8 timer. Etter filtrering gjennom celitt og inndamping ble residuet rensert med en combi-flash 80g silikakolonne under eluering med 0-20% etylacetat i diklormetan for å gi 1,71 g (80%) av tittelforbindelsen.

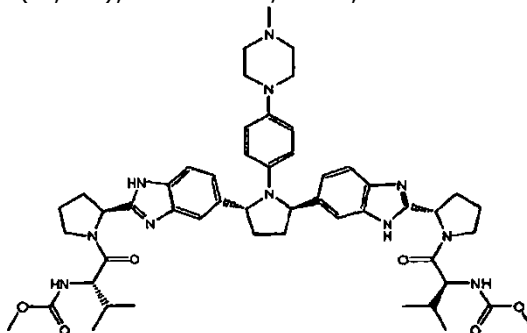


Eksempel 113C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-4,1-fenylen))bis(azandiy)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0499] Produktet fra Eksempel 113B (1,71 g, 1,91 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (10 mL) og etanol (10 mL) ved omgivelsestemperaturen og behandlet med platin(IV)oksid (0,11 g, 0,48 mmol). Kolben ble tømt for gass og åpnet mot en hydrogenballong og omrørt i 18 timer og deretter filtrert gjennom celitt og inndampet for å gi tittelforbindelsen.

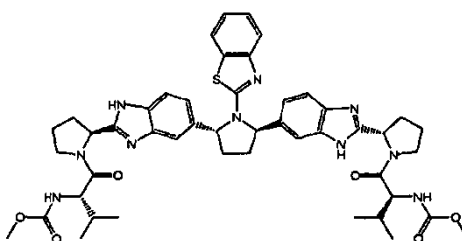
Eksempel 113D: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

[0500] Eksempel 113C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempelene 28I, 28J og 28K for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,03-1,29 (m, 6H) 1,55-1,74 (m, 7H) 1,84-2,06 (m, 6H) 2,11-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,02-4,13 (m, 2H) 5,08-5,18 (m, 2H) 5,32-5,38 (m, 2H) 6,24 (d, J=8,57 Hz, 2H) 6,68-6,77 (m, 2H) 7,06 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,35 Hz, 1H) 11,98-12,05 (m, 2H); MS ESI+ m/z 914,5.



Eksempel 114: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(4-metylpiiperazin-1-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0501] Produktet fra Eksempel 109C (1,0 g, 2,49 mmol) ble prosessert som i Eksemplene 113A-113D, idet man brukte 4-(4-metylpiiperazin-1-yl)anilin i stedet for 4-cykloheksylanilin i prosedyren fra Eksempel 113A og idet man brukte Raney-nikkel i tetrahydrofuran i stedet for platin(IV)oksid i tetrahydrofuran og etanol i prosedyren fra Eksempel 113C, for å gi 0,028 g (50%) av tittelforbindelsen som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,77-0,90 (m, 12H) 1,65-1,72 (m, 2H) 1,85-2,04 (m, 8H) 2,13 (s, 3H) 2,15-2,23 (m, 4H) 2,32 (s, 2H) 2,77 (s, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (d, J=4,66 Hz, 4H) 4,02-4,08 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,28-5,37 (m, 2H) 6,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,54 (ddd, J=9,00, 4,66, 4,55 Hz, 2H) 7,02-7,08 (m, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,26-7,31 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,35 Hz, 1H) 12,01 (s, 2H); MS ESI+ m/z 556 (M+H)+.



Eksempel 115: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 115A: (2R,5R)-1-allyl-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin

[0502] Produktet fra Eksempel 109C (5,0 g, 12,46 mmol) og allylamin ble prosessert som i Eksempel 113A for å gi 1,5 g (39%) av tittelforbindelsen som en tyktflytende olje.

Eksempel 115B: (2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin

[0503] Produktet fra Eksempel 115A (2,0 g, 4,74 mmol) ble løst opp i acetonitril (40 mL) og vann (4 mL) og behandlet med Tris(trifenylfosfin)rhodium(I)klorid (0,219 g, 0,237 mmol). Blandingen ble varmet opp til 100°C, og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 3 timer. Blandingen ble fordelt mellom 5% natriumbikarbonatoppløsning og etylacetat, og deretter ble de organiske stoffer inndampet og produktet rensset med en combiflash 80g silikakolonne under eluering med diklormetan for å gi 1,33 g (74%) av tittelforbindelsen.

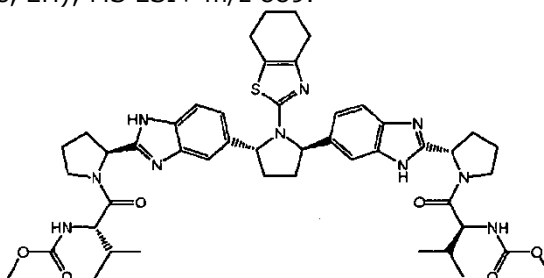
Eksempel 115C: 2-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)benzo[d]tiazol

[0504] Produktet fra Eksempel 115B (0,335 g, 0,877 mmol), 2-brombenzo[d]tiazol (0,281 g, 1,32 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) 0,08 g (0,088 mmol), BINAP (0,055 g, 0,088 mmol) og natrium tert-butoxid (0,126 g, 1,32 mmol) ble slått sammen i dioksan (8 mL), og nitrogen ble boblet gjennom oppløsningen i 10 minutter. Røret ble forsegleet og varmet opp til 100°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom saltvann og diklormetan, og de organiske stoffer ble inndampet og rensset med en combi-flash 24 g silikakolonne under eluering med 1:1 heksan:diklormetan fulgt av 100% diklormetan for å gi 0,165 g (37%) av tittelforbindelsen.

Eksempel 115D: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-yl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0505] Produktet fra Eksempel 115C ble prosessert som i Eksemplene 113B, 113C og 113D for å gi 0,040 g (38%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,74-0,88

(m, 12H) 1,76-1,84 (m, 2H) 1,85-1,94 (m, 3H) 1,95-2,07 (m, 4H) 2,14-2,26 (m, 4H) 2,61-2,71 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,85 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,51 Hz, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 6,90 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,07-7,16 (m, 3H) 7,22-7,35 (m, 4H) 7,40 (d, J=8,13 Hz, 2H) 7,47 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,52-7,59 (m, 1H) 12,07 (s, 2H); MS ESI+ m/z 889.



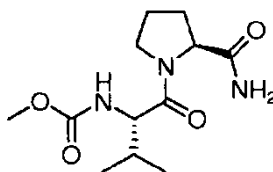
Eksempel 116: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-ylpyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 116A: (S)-pyrrolidin-2-karboksamidhydrokloridsalt

[0506] Til (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat (29,8 g, 139 mmol) tilsatte man en oppløsning av 4N HCl i dioksan (209 mL, 836 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble deretter inndampet og triturerert med dietyler og deretter vakuumfiltrert og tørket under vakuum for å gi 21,6 g (104%) av tittelproduktet som et fargeløst fast stoff.

Eksempel 116B: (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre

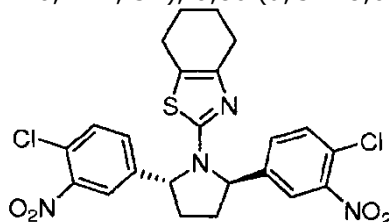
[0507] Til (S)-2-amino-3-metylbutansyre (57 g, 487 mmol) løst opp i dioksan (277 mL) tilsatte man en 2N vandig natriumhydroksidoppløsning (803 mL, 1606 mmol) fulgt av en dråpevis tilsetning av metylklorformiat (75 mL, 973 mmol) i løpet av 1 time, som forårsaket oppvarming av oppløsningen. Etter tilsetningen varmet man opp blandingen til 60°C i 22 timer, avkjølte deretter og ekstraherte med diklormetan (400 mL). Det dannede vandige sjikt ble avkjølt i et isbad, og deretter tilsatte man 12N saltsyre dråpevis inntil pH var 2. Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 2 timer, og deretter ble det dannede faste stoff vakuumfiltrert og tørket i en vakuumovn for å gi 80 g (94%) av tittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 6H).



Eksempel 116C: metyl(S)-1-((S)-2-karbamoylpyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

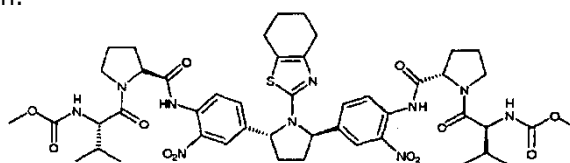
[0508] Produktet fra Eksempel 116A (21,6 g, 144 mmol), produktet fra Eksempel 116B (29,1 g, 166 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (27,6 g, 180 mmol), N1-((etylimino)-metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (34,6 g, 180 mmol) og 4-metylmorfolin (63,5 mL, 578 mmol) ble løst opp i diklormetan (960 mL) og omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Den dannede oppløsning ble deretter inndampet til et residuum, vann ble deretter tilsatt, og oppløsningen ble ekstrahert med en 25% isopropanol-i-klorform-oppløsning (2 x 2000 mL). Det organiske sjikt ble vasket med saltvann og deretter ble det organiske ekstrakt tørket over MgSO₄ og deretter inndampet til en gul olje, som ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med en gradient av 0-10% metanol i diklormetan for å gi 25 g (64%) av tittelforbindelsen som et

fargeløst fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 8,6 Hz, 3H).



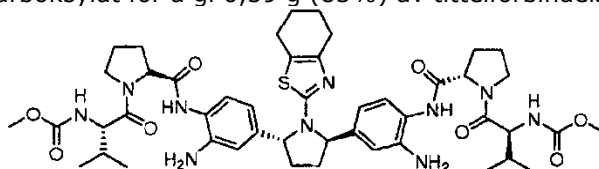
Eksempel 116D: 2-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol

[0509] Produktet fra Eksempel 109C (0,80 g, 1,489 mmol) og 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra Eksempel 113A for å gi 0,375 g (50%) av tittelforbindelsen.



Eksempel 116E: dimetyl([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{(2-nittobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat (ACD v12))

[0510] Produktet fra Eksempel 116D (0,375 g, 0,722 mmol) ble prosessert som i Eksempel 113B, idet man brukte produktet fra Eksempel 116C i stedet for (S)-tert-butyl-2-karbamoylpyrrolidin-1-karboksylat for å gi 0,59 g (83%) av tittelforbindelsen.

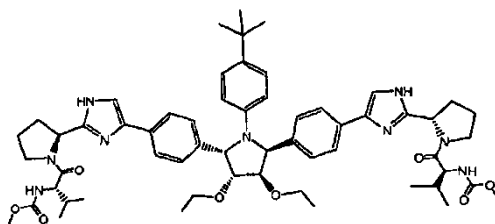


Eksempel 116F: dimetyl([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat (ACD v12))

[0511] Produktet fra Eksempel 116E (0,59 g, 0,596 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (15 mL) og behandlet med en Raney-nikkel-oppslemming i vann (0,25 mL). Kolben ble tømt for gass og åpnet mot en hydrogenballong og omrørt ved omgivelsestemperaturen i 1 time. Oppløsningen ble filtrert gjennom en silikaplugg og inndampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen.

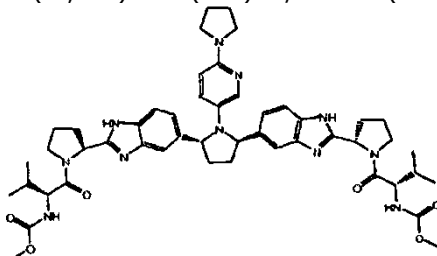
Eksempel 116G: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbam

[0512] Produktet fra Eksempel 116F (0,55 g, 0,592 mmol) ble løst opp i toluen (6 mL) og behandlet med eddiksyre (0,34 mL, 5,92 mmol) og varmet opp til 65°C i 4 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet og renset med en combi-flash 12g silikakolonne under eluering med 0-6% metanol i diklormetan for å gi 0,245 g (48%) av tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,78-0,92 (m, 12H) 1,53-1,61 (m, 4H) 1,67-1,75 (m, 2H) 1,88-2,07 (m, 6H) 2,15-2,27 (m, 6H) 2,41-2,47 (m, 2H) 2,59 (d, J =1,63 Hz, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,79-3,87 (m, 4H) 4,07 (t, J =8,57 Hz, 2H) 5,12-5,20 (m, 2H) 5,38-5,46 (m, 2H) 7,05 (dd, J =12,79, 9,00 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,39 (d, J =8,46 Hz, 1H) 7,46 (d, J =8,46 Hz, 1H) 12,06 (d, J =6,83 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 893,5.



Eksempel 117: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-3,4-dietoksy-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0513] 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 79C, 79D, 79E, 79F, 79G, 79H og 79I for å gi tittelforbindelsen, hvor jodetan ble brukt i O-alkyleringstrinnet (metode fra Eksempel 79D) i stedet for jodmetan. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Hz, 12H) 1,04 (t, J=7,0 Hz, 6H) 1,13 (s, 9H) 1,85-2,03 (m, 4H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,13-2,24 (m, 2H) 2,24-2,40 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 3,54-3,89 (m, 9H) 3,69 (d, J=1,7 Hz, 6H) 4,25 (d, J=5,3 Hz, 2H) 4,31 (br s, 2H) 5,19-5,29 (m, 4H) 5,36 (br s, 2H) 6,28 (d, J=8,8 Hz, 2H) 6,90-6,98 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 6H). MS (ESI) m/z 1029 (M+H)⁺.



Eksempel 118: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 118A: 5-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin

[0514] Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (10 g, 63,1 mmol) i EtOH (100 mL) ved romtemperatur tilsatte man pyrrolidin (15,72 mL, 189 mmol), og blandingen ble varmet opp til 70°C i 18 h. Den avkjølte oppløsning ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og 1M NaOH. Det organiske sjikt ble tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (9,52 g, 78%). MS (ESI) m/z 194 (M+H)⁺.

Eksempel 118B: 6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-amin

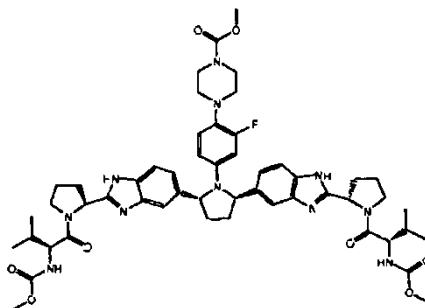
[0515] Materialet fra Eksempel 118A (9,52 g, 49,3 mmol) ble løst opp i THF (50 mL) og DMF (40 mL) og tilsatt til en trykkolbe som inneholdt en oppslemming av Raney-nikkel 2800 og vann (45%) (9,52 g, 162 mmol), og det hele ble omrørt i 2 h ved 30 psi under H₂-gass. Oppløsningen ble filtrert gjennom en nylonmembran og vasket med CH₃OH, og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (7,78 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81-1,91 (m, 4H) 3,17-3,29 (m, 4H) 4,30 (s, 2H) 6,25 (d, J=8,7, 1H), 6,90 (dd, J=2,8, 8,7, 1H), 7,55 (d, J=2,6, 1H). MS (ESI) m/z 164 (M+H)⁺.

Eksempel 118C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diyl)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0516] Eksempel 118B og Eksempel 109C ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A, 113B, 116F og 28I for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 118D: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

- 5 **[0517]** Til en oppløsning av Eksempel 118C (741 mg, 0,94 mmol) i dioksan (4 mL) tilsatte man 4 M HCl i dioksan (4,0 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og residuet løst opp i DMF (9,4 mL). Man tilsatte N,N-diisopropyletylamin (0,99 mL, 5,65 mmol) fulgt av (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (379 mg, 2,16 mmol), HOBT (331 mg, 2,16 mmol) og EDC (415 mg, 2,16 mmol) og omrørte ved romtemperatur i 18 h. Det hele ble helt i EtOAc, vasket med H₂O og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi urensset produkt, som ble renset ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 0-6% CH₃OH/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (165 mg, 0,183 mmol, 19%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73-0,95 (m, 12H) 1,66-2,27 (m, 12H) 3,09 (br s, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (br s, 4H) 4,06 (t, J=8,4 Hz, 2H) 5,13 (br s, 2H) 5,33 (br s, 2H) 6,12 (br s, 1H) 6,64 (br s, 1H) 7,00-7,47 (m, 10H) 12,02 (s, 2H). MS (ESI) m/z 903 (M+H)⁺.



Eksempel 119: metyl-4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-fluorfenyl}piperazin-1-karboksylat

20 Eksempel 119A: 1-(2-fluor-4-nitrofenyl)piperazin

- [0518]** Til en varm oppløsning av piperazin (7,78 g, 90 mmol) i DMSO (40 mL) tilsatte man dråpevis 1,20-difluor-4-nitrobenzen (2,0 mL, 18,07 mmol). Oppløsningen ble omrørt ved 70°C i 2 h, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (4,05 g, 17,98 mmol, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,03-3,09 (m, 4H) 3,26-3,29 (m, 4H) 6,91 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,91 (dd, J=13,1, 2,6 Hz, 1H) 7,96-8,01 (m, 1H). MS (ESI) m/z 226 (M+H)⁺.

Eksempel 119B: Metyl-4-(2-fluor-4-nitrofenyl)piperazin-1-karboksylat

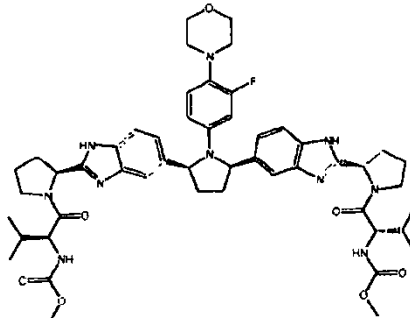
- [0519]** Til en oppløsning av Eksempel 119A (4,0 g, 17,76 mmol) i dioksan (40 mL) ved 0°C tilsatte man 2M NaOH (29,3 mL, 58,6 mmol) fulgt av en dråpevis tilsetning av metylklorformiat (2,75 mL, 35,5 mmol). Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 2 h. Man fortynnet med EtOAc og tilsatte 1N HCl inntil alt det faste stoffet hadde løst seg opp, separerte fasene og vasket den organiske fase med 1N HCl, H₂O og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrerte og fjernet løsemidlet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (4,69 g, 16,56 mmol, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,20-3,31 (m, 4H) 3,62-3,71 (m, 4H) 3,75 (s, 3H) 6,92 (t, J=8,8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J=12,9, 2,6 Hz, 1H) 7,98-8,02 (m, 1H). MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺.

Eksempel 119C: Metyl-4-(4-amino-2-fluorfenyl)piperazin-1-karboksylat

- [0520]** Til en oppløsning av Eksempel 119B (3,0 g, 10,59 mmol) i EtOAc (40 mL) tilsatte man 10% palladium på karbon (300 mg), og oppløsningen ble omrørt under en ballong av H₂-gass i 1,5 h. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt, katalysatoren ble vasket med EtOAc, og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (2,68 g, 10,59 mmol, 100%).

Eksempel 119D: metyl-4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-fluorfenyl}piperazin-1-karboksylat

[0521] Eksempel 119C og Eksempel 109C ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A-113C, 26I og 118D for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,82-2,07 (m, 7H) 2,10-2,28 (m, 4H) 2,61-2,73 (m, 5H) 3,54 (s, 6H) 3,56 (s, 3H) 3,82 (br s, 4H) 3,99-4,11 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,29-5,41 (m, 2H) 6,01-6,13 (m, 2H) 6,61-6,72 (m, 1H) 7,06 (s, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,29 (d, J=9,1 Hz, 3H) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,46 (d, 1H) 12,04 (s, 2H). MS (ESI) m/z 993 (M+H)⁺.



Eksempel 120: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 120A: 4-(2-Fluor-4-nitrofenyl)morfolin

[0522] En suspensjon av morfolin (4,72 mL, 4,72 g, 54,2 mmol) og dibasisk kaliumfosfat (9,44 g, 54,2 mmol) i DMSO (27 mL) ble behandlet med 3,4-difluornitrobenzen (3,0 mL, 4,31 g, 27,1 mmol) og varmet opp til 60°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt, fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav tittelforbindelsen (6,32 g, ca. 100%) som et gult fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (ddd, J = 9,0, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 13,1, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4H). MS +DCI m/z (rel overflod) 227 (10, M+H), 244 (100, M+NH₄).

Eksempel 120B: 3-Fluor-4-morfolinoanilin

[0523] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 120A (2,26 g, 10,00 mmol) i etylacetat (35 mL) ble behandlet med 10% palladium på karbon (300 mg) fulgt av hydrogenering under 1 atm trykk i 6 h. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

Eksempel 120C: 4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-fluorfenyl)-morfolin

[0524] En oppløsning av forbindelsen fra Eksempel 109C (2,00 g, 4,99 mmol) og trietylamin (4,17 mL, 3,03 g, 29,9 mmol) i tørr diklormetan (25 mL) ved 0°C ble behandlet med metansulfonylchlorid (1,17 mL, 1,71 g, 14,96 mmol) fulgt av omrøring ved 0°C i 30 min. Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble slått sammen med forbindelsen fra Eksempel 120B og N,N-dimetylanilin (1,26 mL, 1,21 g, 9,98 mmol) og løst opp i tørt DMF (14 mL) fulgt av oppvarming til 50°C i 2 h. Oppløsningen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat, fulgt av ekstrahering med vann (3 x), 1N saltsyreoppløsning (2 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Tørking (Na₂SO₄) og inndamping under vakuum gav en oransje olje, som ble kromatografert over en 340 g silikagelpatruen under eluering med 10-80% etylacetat i heksan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen (1,39 g, 50%) som et oransje stivt skum. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,58 (m, 9H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 2,92 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Eksempel 120D: Dimetyl(2*R*,2'*R*)-1,1'-((2*S*, 2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluor-4-morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis((pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

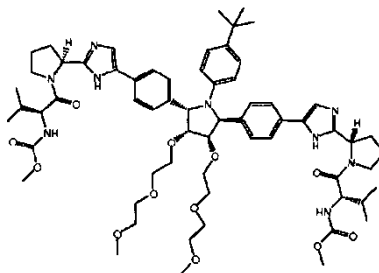
[0525] I et mikrobølgerør ble en suspensjon fra Eksempel 120C (1,39 g, 2,48 mmol), forbindelsen fra Eksempel 116C (2,02 g, 7,43 mmol), XantPhos (129 mg, 0,22 mmol) og cesiumkarbonat (2,42 g, 7,43 mmol) i dioksan (14 mL) avgasset ved nitrogenspyling i 30 min. Blandingen ble behandlet med tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (68 mg, 0,074 mmol) fulgt av avgassing i ytterligere 5 min. Mikrobølgerøret ble forseglet, og blandingen ble varmet opp til 100°C i 2 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med etylacetat og ekstrahert med vann (3 x) og mettet natriumkloridoppløsning. Oppløsningen ble tørket (Na₂SO₄) og omrørt over natten med 3-(merkaptopropyl)silikagel. Filtrering og inndamping under vakuum gav et fast stoff, som ble kromatografert over en 340 g silikagelpatron under eluering med 0-10% metanol i diklormetan. Disse prosedyrer gav tittelforbindelsen som et oransje fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,90 (m, 12H) 1,74 (br s, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, *J*=4,4 Hz, 2H) 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,72-6,81 (m, 1H) 7,32 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, *J*=1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 1031 (M+H)⁺.

Eksempel 120E: Dimetyl(2*S*,2'*S*)-1,1'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-((2*R*,5*R*)-1-(3-fluor-4-morfolinofenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis((pyrrolidin-2,1-diyl)bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0526] Til en oppløsning av Eksempel 120D (640 mg, 0,621 mmol) i EtOH (4 mL) og THF (4 mL) tilsatte man PtO₂ (35 mg), og oppløsningen ble omrørt under en ballong av H₂-gass i 16 h. Oppløsningen ble filtrert gjennom celitt og vasket med EtOAc. Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (322 mg, 0,332 mmol, 53%).

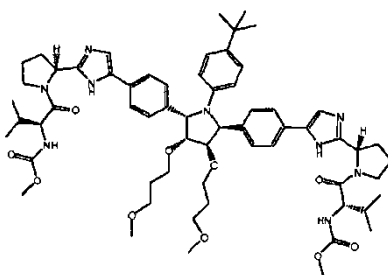
Eksempel 120F: metyl-{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-5-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0527] Til en oppløsning av Eksempel 120E (320 mg, 0,33 mmol) i toluen (1,5 mL) tilsatte man iseddik (0,057 mL, 0,99 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved 50°C i 3 h. Den avkjølte oppløsning ble inndampet under vakuum og azeotropisert 2 ganger med toluen. Det urensede produkt ble rensed ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 0-4% CH₃OH/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (100 mg, 0,107 mmol, 32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,81-2,10 (m, 8H) 2,11-2,28 (m, 4H) 2,64-2,78 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,59 (s, 4H) 3,73-3,92 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 5,02-5,21 (m, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,03-6,14 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H) 7,00-7,15 (m, 2H) 7,15-7,37 (m, 4H) 7,36-7,61 (m, 2H) 12,06 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* 935 (M+H)⁺.



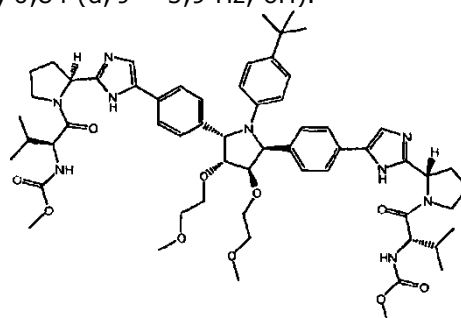
Eksempel 121: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-fenyl)-3,4-bis[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0528] 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 79C, 79D (1-brom-2-(2-metoksyetoksy)etan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E-79G, 79H (18 timers reaksjonstid), 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (46 mg) som et lysegult fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,19 (s, 4H), 6,90 (m, 2H), 6,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,17 (s, 6H), 2,10 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,86 (m, 12H). MS (+ESI) m/z (rel overflod) 1177 (100, M+H), 1199 (5, M+Na).



Eksempel 122: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-fenyl)-3,4-bis(3-metoksypropoksy)pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

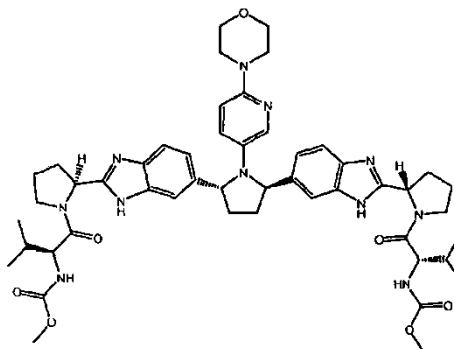
[0529] 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 79C, 79D (1-brom-3-metoksypropan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E-79H, 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (s, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,24 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (m, 10H), 3,14 (m, 14H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (d, $J = 3,5$ Hz, 8H), 1,43 (m, 6H), 1,07 (s, 10H), 0,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H).



Eksempel 123: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}-fenyl)-3,4-bis(2-metoksyetoksy)pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

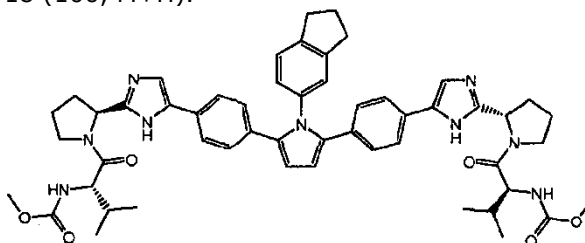
[0530] 3,4-O-isopropyliden-D-mannitol ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 79C, 79D (1-brom-2-metoksyetan som alkyleringsmiddel med tilsatt natriumjodid), 79E, 79F, 79G og 79H, hvor Eksempel 126G erstattet (S)-tert-butyl-2-(4-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat ved utførelse av fremgangsmåten fra Eksempel

79H, for å gi tittelforbindelsen (43 mg) som et lyst beige fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (s, 4H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,06 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,66 (m, 6H), 3,53 (s, 6H), 3,25 (m, 6H), 3,12 (s, 6H), 2,13 (m, 4H), 1,94 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). MS+ESI m/z (rel overflod) 1088 (100, M+H).



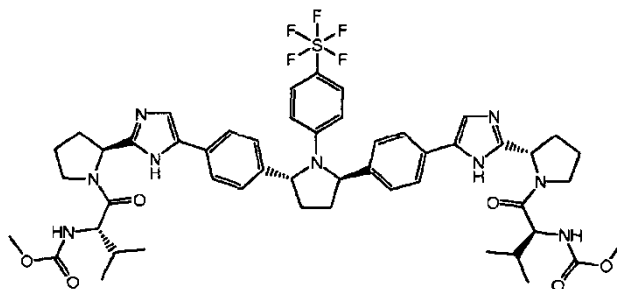
Eksempel 124: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0531] Eksempel 109C og Eksempel 154B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A, 113B, 116F, 28I (omsetning utført ved 50°C i 4 h), 66D og 66E for å gi tittelforbindelsen (120 mg) som et lyst beige fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,03 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,36 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,55 (m, 9H), 3,04 (s, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 0,82 (m, 12H). MS +ESI m/z (rel overflod) 918 (100, M+H).



Eksempel 125: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0532] Eksempel 26E og 5-aminoindan ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 76A, 39E, 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,1446 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 0,91-0,79 (m, 12H), 2,18-1,87 (m, 12H), 2,74 (t, $J = 6,7$, 2H), 2,86 (t, $J = 6,8$, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,84-3,68 (m, 4H), 4,10-3,98 (m, 2H), 5,03 (dd, $J = 6,8$, 2,9, 2H), 6,54-6,40 (m, 2H), 7,10-6,86 (m, 5H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 13,7$, 8,5, 4H), 11,70 (s, 1H), 12,07-11,96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 920 (M+H) $^+$, 918 (M-H) $^+$.



Eksempel 126: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,SR)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda-6-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pynolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

Eksempel 126A: (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre

[0533] En blanding av (S)-2-amino-3-metylbutansyre (10,0 g, 85,0 mmol), NaOH (3,41 g, 85,0 mmol) og NaHCO₃ (4,7 g, 44,4 mmol) i H₂O (85 mL) ble avkjølt til 0°C. En blanding av metylklorformiat (7,3 mL, 94,0 mmol) oppløst i Et₂O (40 mL) ble langsomt til satt til den vandige blanding og omrørt i 20 timer mens den fikk anta omgivelsestemperatur. Blandingen ble justert til pH 2,0 med HCl (*conc*). Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) og deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet for å gi 7,5 g (50%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 176 (M+H)⁺.

Eksempel 126B: (S)-tert-butyl-2-formylpyrrolidin-1-karboksylat

[0534] En blanding av oksalylklorid (14,1 mL, 161 mmol) i CH₂Cl₂ (331 mL) ble avkjølt til -75°C. Dimetylsulfoksid (19,4 mL, 273 mmol) i CH₂Cl₂ (70 mL) ble langsomt tilsatt i løpet av 30 minutter fulgt av omrøring ved -75°C i ytterligere 15 minutter. Ved -75°C tilsatte man langsomt (S)-tert-butyl-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (25,0 g, 124 mmol) i CH₂Cl₂ (132 mL) i løpet av én time, fulgt av ytterligere 15 minutters omrøring. Deretter, fortsatt ved -75°C, tilsatte man Et₃N (87 mL, 621 mmol) i løpet av 30 minutter, fulgt av ytterligere 15 minutters omrøring. Blandingen fikk deretter stå under omrøring ved 0°C i 90 minutter. Blandingen ble inaktivert med 10% vandig sitronsyre ved 0°C. Blandingen ble fortynnet med 10% vandig sitronsyre og fordelt. Den organiske fase ble vasket med H₂O (5 x 150 mL) og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet for å gi 24,7 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 200 (M+H)⁺.

Eksempel 126C: (S)-tert-butyl-2-(1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0535] En blanding av Eksempel 126B (24,7 g, 124,0 mmol) og NH₄OH (62,0 mL, 497 mmol) i metanol (62 mL) ble omrørt ved 0°C fulgt av langsom tilsetning av glyksalhydrat (29,9 mL, 262 mmol) i løpet av 10 minutter. Blandingen ble omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperaturen. Blandingen ble inndampet, fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 mL). Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved triturering med tBuOMe gav 15,5 g (53%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 238 (M+H)⁺.

Eksempel 126D: (S)-tert-butyl-2-(4,5-dibrom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0536] En blanding av Eksempel 126C (15,5 g, 65,4 mmol) i CH₂Cl₂ (260 mL) ble omrørt ved 0°C fulgt av en porsjonsvis tilsetning av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (24,5, 137,0 mmol) i løpet av 10 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 90 minutter. Blandingen ble inndampet, fortynnet med EtOAc (600 mL) og vasket med H₂O (3 x 200 mL) og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved triturering med Et₂O gav 24,9 g (96%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺.

Eksempel 126E: (S)-tert-butyl-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

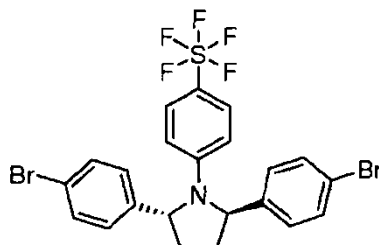
[0537] En blanding av Eksempel 126D (12,5 g, 31,5 mmol) i dioksan (400 mL) og H₂O (400 mL) fikk tilsatt en oppløsning av Na₂SO₃ (43,7 g, 347 mmol) i H₂O (400 mL) og ble varmet opp til tilbakeløpstemperaturen i 21 timer. Blandingen ble inndampet til halvt volum og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Den organiske fase ble deretter vasket med saltvann, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved triturering (CH₂Cl₂, tBuOMe og heksan) gav 5,2 g (52%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) *m/z* 317 (M+H)⁺.

Eksempel 126F: (S)-5-brom-2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazolhydroklorid

[0538] En blanding av Eksempel 126E (5,0 g, 15,8 mmol) i 4M HCl/dioksan (40 mL) fikk stå under omrøring i én time. Blandingen ble inndampet for å gi 3,99 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) *m/z* 217 (M+H)⁺.

Eksempel 126G: metyl(S)-1-((S)-2-(5-brom-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0539] En blanding av Eksempel 126F (3,99 g, 15,8 mmol), Eksempel 126A (2,77 g, 15,8 mmol), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (3,63 g, 19,0 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (2,90 g, 19,0 mmol) og N-metylmorfolin (12,2 mL, 111,0 mmol) i DMF (150 mL) fikk stå under omrøring over natten. Blandingen ble fortynnet med H₂O og ekstrahert med EtOAc (3 x 300 mL). Den organiske fase ble vasket med H₂O og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 75% EtOAc i heksan) gav 5,2 g (88%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (dd, J=6,67, 3,63 Hz, 6H), 1,84-1,96 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 7,06 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,46 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 373 (M+H)⁺.

Eksempel 126H: (1S,4S)-1,4-bis(4-bromfenyl)butan-1,4-diol-(1S,4S)-1,4-bis(4-bromfenyl)-butan-1,4-diol ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåten fra Eksempel 69A og (R)-alfa,alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol). [0540]Eksempel 126I: (2R,5R)-2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-svovelpentafluoridfenyl)pyrrolidin

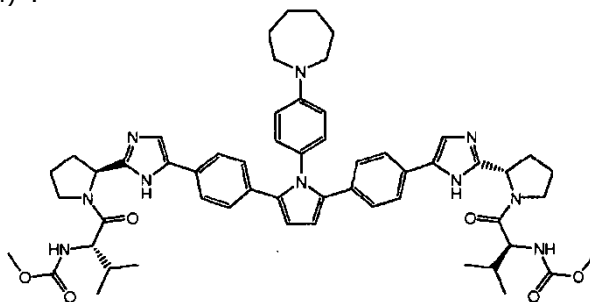
[0541] En oppløsning av metansulfonsyreanhydrid (2,95 mL, 23,02 mmol) i 2-Me THF (15 mL) ble avkjølt i et is/salt-bad til ~0°C. Til denne kalde oppløsning tilsatte man en oppløsning av Eksempel 126H (4,0524 g, 10,13 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (5,5 mL, 31,8 mmol) i 2-Me THF (40 mL) dråpevis i løpet av 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble langsomt varmet opp til 20°C. På dette tidspunkt tilsatte man 4-aminofenylsvovelpentafluorid (7,1238 g, 32,5 mmol), og blandingen ble varmet opp til 38°C i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann. Den organiske fraksjon ble vasket med vann (2 x) og med saltvann (1 x) og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, EtOAc/heksan) gav tittelforbindelsen (1,95 g, 33%). LC/MS Ved romtemperatur 2,38 *m/z* 584 (M+H)⁺.

Eksempel 126J: (2R,5R)-1-(4-svovelpentafluoridfenyl)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin

[0542] Produktet fra Eksempel 126I ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 39E for å gi tittelforbindelsen (1,67 g, 74%). MS (ESI) *m/z* 678 (M+H)⁺.

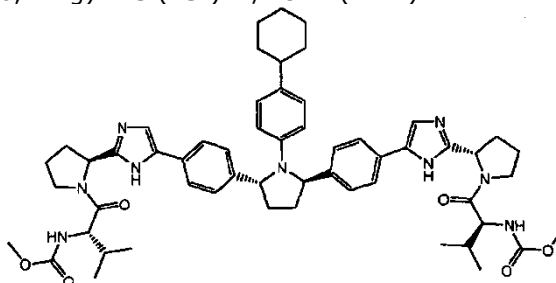
Eksempel 126K: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda-6-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0543] Produktet fra Eksempel 126J og Eksempel 126G ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 39F for å gi tittelforbindelsen (0,75 g, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (dd, *J* = 6,7, 15,8, 12H), 2,26-1,66 (m, 14H), 3,53 (s, 6H), 3,87-3,63 (m, 4H), 4,14-3,91 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,0, 6,7, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,2, 4H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 17,3, 2H), 7,75-7,34 (m, 8H), 12,22-11,46 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1010 (M+H)⁺, 1008 (M-H)⁺.



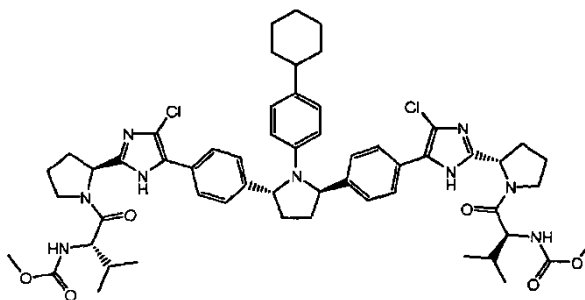
Eksempel 127: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(azepan-1-yl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0544] Eksempel 26E og 4-(1-azepanyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 76A, 39E, 39F, 55G og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (6,1 mg). MS (ESI) *m/z* 977 (M+H)⁺.



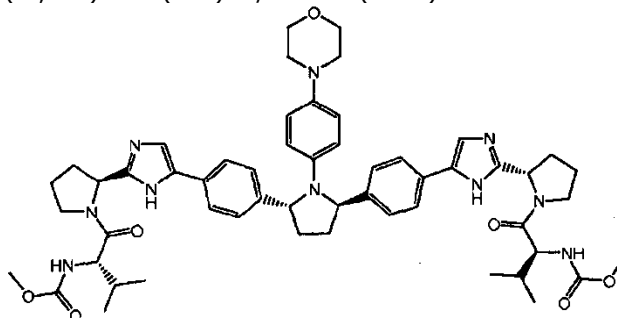
Eksempel 128: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0545] Eksempel 126H og 4-cykloheksylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 126I, 126J og 126K for å gi tittelforbindelsen (0,14 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,85 (dd, *J* = 16,6, 6,9, 12H), 1,32-1,06 (m, 8H), 1,65 (dd, *J* = 19,1, 6,2, 7H), 2,27-1,82 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,78 (d, *J* = 6,8, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 6,9, 3,1, 2H), 5,19 (t, *J* = 6,7, 2H), 6,21 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 3,7, 2H), 7,19-7,08 (m, 4H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,50 (t, *J* = 11,3, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 11,68 (s, 1H), 12,10-11,93 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 966 (M+H)⁺.



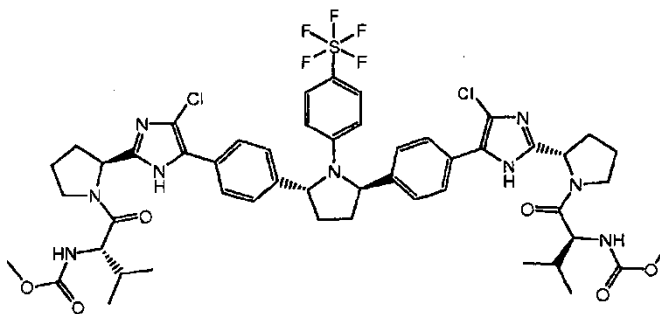
Eksempel 129: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-(4\text{-klor-5-}\{4-[(2R,5R)-5-(4-\{4\text{-klor-2-}[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-imidazol-5-yl}\}\text{fenyl})-1-(4\text{-cykloheksylfenyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}\}\text{fenyl})-1\text{H-imidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}\}-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

[0546] N-Klorsuksinimid (0,046 g, 0,342 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra Eksempel 128 (0,1435 g, 0,149 mmol) i diklormetan (7 mL) og omrørt ved omgivelsestemperaturen i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan og vasket med mettet vandig NaHCO_3 (2 x) og inndampet. Residuet ble rensert ved flash-kromatografi (silikagel, MeOH/diklormetan) og deretter ved prep HPLC for å gi tittelforbindelsen (20,4 mg, 13%). ^1H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0,94-0,73 (m, 12H), 1,39-0,99 (m, 8H), 1,75-1,41 (m, 6H), 2,27-1,77 (m, 12H), 3,53 (s, 6H), 3,86-3,66 (m, 3H), 4,08-3,96 (m, 2H), 5,11-4,89 (m, 2H), 5,30-5,12 (m, 1H), 5,55-5,33 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 8,7$, 1H), 6,88-6,67 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 4,3$, 8,4, 1H), 7,42-7,02 (m, 6H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,61 (t, $J = 8,5$, 1H), 11,68 (d, $J = 10,7$, 1H), 12,49-12,26 (m, 1H). MS (ESI) m/z 1034 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



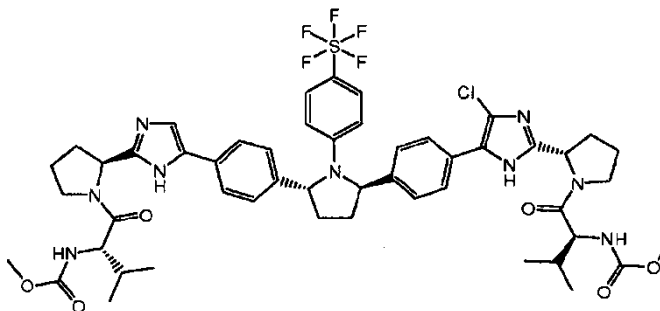
Eksempel 130: metyl- $\{(2S)-1-\{(2S)-2-[5-(4-\{(2R,5R)-5-(4-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-imidazol-5-yl}\}\text{fenyl})-1-[4-(\text{morfolin-4-yl})\text{-fenyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}\}\text{fenyl})-1\text{H-imidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}\}-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

[0547] Eksempel 126H og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 126I, 39E, 39F, 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (0,16 g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0,86 (dd, $J = 12,2$, 6,6, 12H), 1,77-1,55 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,77 (d, $J = 6,1$, 3H), 4,04 (t, $J = 8,3$, 2H), 5,06 (dd, $J = 6,7$, 3,0, 2H), 5,18 (t, $J = 5,0$, 2H), 6,22 (d, $J = 9,0$, 2H), 6,58 (dd, $J = 9,0$, 1,9, 2H), 7,14 (d, $J = 8,4$, 4H), 7,32-7,17 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 1,8$, 2H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,63 (t, $J = 10,0$, 4H), 11,68 (s, 1H), 12,15-11,90 (m, 1H). MS (ESI) m/z 969 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



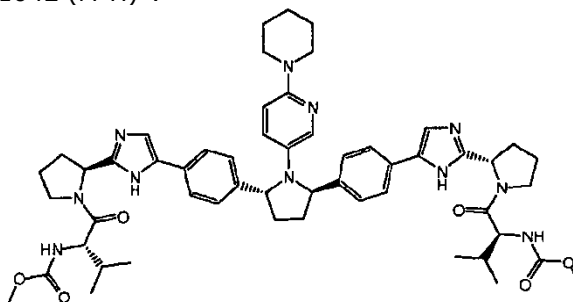
Eksempel 131: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-klor-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{4-klor-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda-6-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0548] Produktet fra Eksempel 126K ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 129. Blandingen av mono- og diklorerte produkter ble renset ved reversfase-HPLC for å gi tittelforbindelsen (90,9 mg, 19%). ¹H NMR (fri base) (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0,84 (dd, *J* = 6,8, 16,1, 12H), 2,23-1,70 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,85-3,66 (m, 4H), 4,02 (ddd, *J* = 4,8,10,8, 16,1, 3H), 5,05-4,91 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 5,8, 2H), 6,36 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (d, *J* = 9,4, 2H), 7,72-7,58 (m, 4H), 12,43 (s, 2H). MS(ESI) *m/z* 1078 (M+H)⁺.



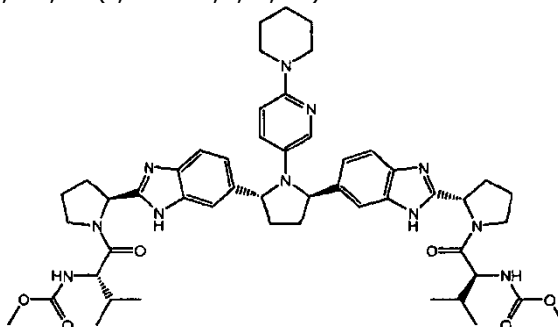
Eksempel 132: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-klor-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(pentafluor-lambda-6-sulfanyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0549] Produktet fra Eksempel 126K ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 129. Blandingen av mono- og diklorerte produkter ble renset ved reversfase-HPLC for å gi tittelforbindelsen (33,3 mg, 7%). ¹H NMR (fri base) (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0,94-0,76 (m, 12H), 2,24-1,63 (m, 13H), 3,53 (d, *J* = 1,2, 6H), 3,86-3,68 (m, 4H), 4,10-3,98 (m, 2H), 5,02-4,93 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,1, 1H), 5,48-5,30 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,58-7,38 (m, 4H), 7,73-7,59 (m, 4H), 12,50-11,65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1044 (M+H)⁺, 1042 (M-H)⁺.



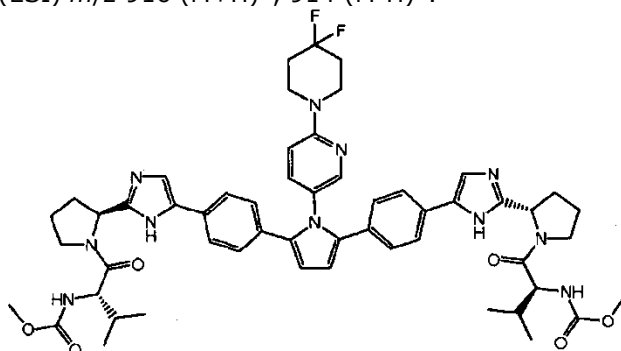
Eksempel 133: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0550] Eksempel 126H og 6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 126I, 39E, 39F, 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (91,4 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,85 (dt, *J* = 7,1, 14,3, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,70 (d, *J* = 5,2, 2H), 2,04-1,82 (m, 6H), 2,23-2,04 (m, 4H), 3,21-3,03 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,87-3,67 (m, 4H), 4,12-3,96 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 3,2, 7,0, 2H), 5,20 (t, *J* = 6,8, 2H), 6,49 (dd, *J* = 3,1, 9,1, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,9, 9,2, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 1,8, 2H), 7,51 (t, *J* = 10,4, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,1, 15,7, 3H), 11,69 (s, 1,4H), 12,06 (t, *J* = 32,1, 0,6H).



Eksempel 134: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[6-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0551] Eksempel 109C og 6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 113A, 113B, 116F (Ra-Ni-reduksjon utført i en SS-trykkolbe i 120 min ved 30 psi og romtemperatur), 28I (omsetning utført ved 50°C i 4 timer), 39I og 26J (reaksjonsløsemiddel = diklormetan) for å gi tittelforbindelsen (71 mg). ¹H NMR (400 MHz, metanol-D₄) δ 0,89 (ddd, *J* = 6,5, 20,7, 26,0, 12H), 1,62-1,43 (m, 6H), 2,48-1,80 (m, 13H), 2,72-2,60 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 4H), 3,64 (s, 6H), 3,93-3,78 (m, 2H), 4,09-3,94 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 7,3, 2H), 5,21 (dd, *J* = 5,2, 7,6, 1H), 5,44-5,30 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 9,1, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 7,59-7,15 (m, 7H). MS (ESI) *m/z* 916 (M+H)⁺, 914 (M-H)⁺.



Eksempel 135: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

Eksempel 135A: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-5-nitropyridin

[0552] Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (5 g, 31,5 mmol) og 4,4-difluoropiperidinhydroklorid (4,97 g) i etanol (40 mL) ved omgivelsestemperatur tilsatte man N,N-diisopropyletylamin (12,00 mL, 69,4 mmol), og blandingen ble varmet opp til 70°C i 18 timer. Reaksjonsblanding ble inndampet og fordelt mellom CH₂Cl₂ og 1M NaOH. Den organiske fase ble inndampet og renset ved kromatografi (eluering med 2% MeOH-CH₂Cl₂ og deretter 3% MeOH-CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. MS (DCI) *m/z* 261 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 135B: 6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-amin

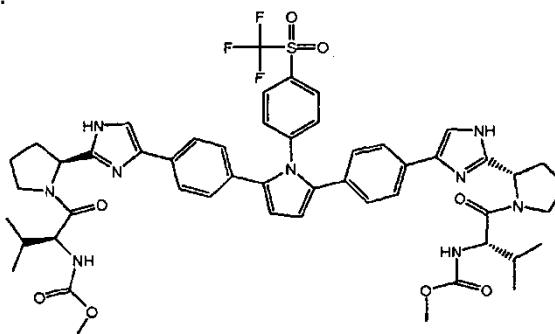
[0553] Produktet fra Eksempel 135A (4,56 g, 18,75 mmol) og løsemiddel THF (20 mL)/DMF ble tilsatt til en oppslemming av Ra-Ni 2800 og vann (4,56 g, 78 mmol) i en 250 mL SS-trykkolbe og omrørt i 2 timer ved 30 psi og omgivelsestemperaturen. Blanding ble filtrert gjennom en nylonmembran og vasket med MeOH. Filtratet ble inndampet og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (3,40 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2,03-1,88 (m, 4H), 3,49-3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,93 (dd, *J* = 2,9, 8,8, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,6, 1H). MS (ESI) *m/z* 214 (M+H)⁺.

Eksempel 135C: 5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)fenyl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin

[0554] TFA (0,046 mL, 0,596 mmol) ble tilsatt til en blanding av produktet fra Eksempel 138B (0,2114 g, 0,298 mmol) og produktet fra Eksempel 135B (0,095 g, 0,447 mmol) i toluen (2,98 mL). Blanding ble varmet opp til 110°C i 18 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt, ytterligere TFA (0,023 mL, 0,298 mmol) ble tilsatt, og det hele ble omrørt i en ytterligere time. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk, og materialet ble azeotropisert med toluen for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 135D: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0555] Produktet fra Eksempel 135C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 26J for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,94-0,73 (m, 12H), 2,03-1,82 (m, 10H), 2,20-2,04 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,86-3,69 (m, 4H), 4,04 (dd, 2H), 5,04 (dd, *J* = 3,0, 7,0, 2H), 6,53-6,39 (m, 2H), 6,93-6,79 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4, 3H), 7,13 (dd, *J* = 10,9, 19,3, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,85 (dd, *J* = 2,7, 9,7, 1H), 12,16-11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1000 (M+H)⁺, 998 (M-H)⁺.



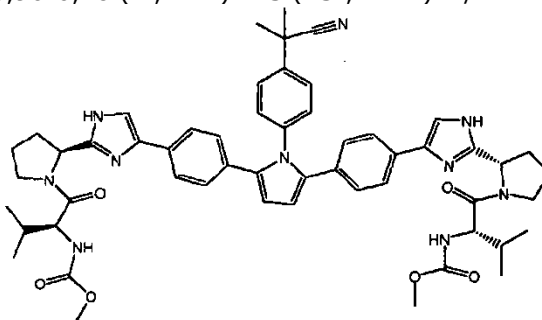
Eksempel 136: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]fenyl}-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 136A: 2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-(trifluormetylsulfonyl)fenyl)-1H-pyrrol

[0556] Til en oppslemming av produktet fra Eksempel 26E (0,60 g, 1,52 mmol) og 4-(trifluormetylsulfonyl)anilin (0,51 g, 2,27 mmol) i toluen (12 mL) tilsatte man en 1N oppløsning av titan(IV)klorid (1,6 mL, 1,6 mmol) i toluen. Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter varmet opp til tilbakeløpstemperaturen i 3 timer. Den avkjølte blanding ble filtrert, og det faste residuum ble suspendert i en blanding av vann og dietyleter. Det faste stoff ble fortynnet med vann og eter og omrørt kraftig i 15 minutter. Blandingen ble filtrert og deretter vasket grundig med dietyleter for å gi tittelforbindelsen som en urenset blanding, som ble brukt i påfølgende omsetninger uten ytterligere rensing (0,60 g, 68% urenset utbytte).

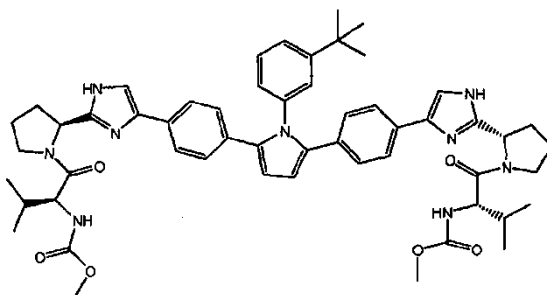
Eksempel 136B: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-{4-[(trifluormetyl)sulfonyl]fenyl}-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0557] Eksempel 136A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (90 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,20-11,68 (m, 2H), 8,17-8,04 (m, 2H), 7,63-7,42 (m, 8H), 7,31-7,15 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 4H), 6,64-6,53 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 0,90-0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013.



Eksempel 137: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2-cyanopropan-2-yl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

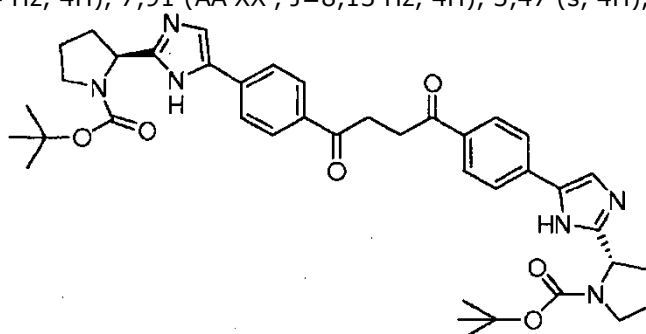
[0558] Eksempel 26E og 2-(4-aminofenyl)-2-metylpropanitril ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 26F, 26G, 26H, 65B og 65C for å gi tittelforbindelsen (100 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,15-11,68 (m, 0H), 7,58-7,44 (m, 0H), 7,44-7,36 (m, 0H), 7,30-7,12 (m, 0H), 7,07-6,91 (m, 0H), 6,55-6,42 (m, 0H), 5,06-4,96 (m, 0H), 4,02 (t, J = 8,3, 0H), 3,81-3,67 (m, 0H), 3,52 (s, 0H), 2,15-1,82 (m, 0H), 1,65 (s, 0H), 0,90-0,74 (m, 1H). MS (ESI; M+H) m/z = 948.



Eksempel 138: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metboksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 138A: 1,4-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)butan-1,4-dion

[0559] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 26E (2,00 g, 5,05 mmol), bis-(pinakolato)diboran (3,85 g, 15,15 mmol) og kaliumacetat (1,982 g, 20,20 mmol) i dimetoksyetan (50 mL) ved romtemperatur tilsatte man $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ -addukt (0,412 g, 0,505 mmol), og blandingen ble avgasset (spyling med N_2). Blandingen ble varmet opp til tilbakeløpstemperaturen i 1 time. Den avkjølte blanding ble filtrert gjennom celitt og vasket med etylacetat. Filtratet ble vasket med vann og med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Etter filtrering og fjerning av løsemidlet ble residuet renset ved kromatografi (80 g-kolonne; gradienteluering fra 0% til 40% etylacetat-heksan) for å gi tittelforbindelsen (2,22 g; 90%) som et hvitt fast stoff. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,02 (AA'XX', J=8,24 Hz, 4H), 7,91 (AA'XX', J=8,13 Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,36 (s, 24H).



Eksempel 138B: di-tert-butyl(2S,2'S)-2,2'-[(1,4-dioksobutan-1,4-diyl)bis(benzen-4,1-diyl-1H-imidazol-5,2-diyl)]dipyrrolidin-1-karboksylat

[0560] En oppløsning av produktet fra Eksempel 138A (2,22 g, 4,53 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ -addukt (0,37 g, 0,45 mmol), 1 M natriumkarbonat (18 mL, 18 mmol) og produktet fra Eksempel 26D (4,30 g, 13,6 mmol) i etanol (23 mL)/toluen (23 mL) ble avgasset (spyling med N_2) og varmet opp i et oljebad ved 90°C over natten. Den avkjølte blanding ble inndampet, og residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske fase ble inndampet, og residuet ble renset ved kromatografi (gradienteluering fra 30% til 100% etylacetat-heksan) for å gi tittelforbindelsen (1,90 g, 59%) som et lysebrunt fast stoff. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 400 MHz): δ 12,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 4H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,24-1,87 (m, 10H), 1,39 (br s, 8H), 1,14 (br s, 10H). MS (ESI; M+H) m/z = 709.

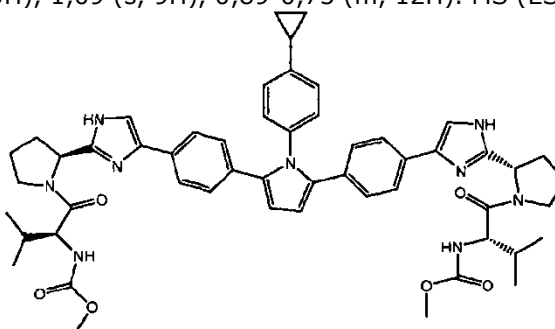
Eksempel 138C: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-tert-butylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis-2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol

[0561] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 138B (180 mg, 0,25 mmol) og 3-tert-butylanilin (57 mg, 0,38 mmol) i toluen (2,0 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (39 μL 0,50 mmol). Blandingen ble varmet opp til 110°C over natten. Til den avkjølte blanding tilsatte man trifluoreddiksyre (0,4 mL), og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingens ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom 25% isopropylalkohol i CHCl_3 og mettet natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske sjikt ble separert og tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 138D: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0562] En oppløsning bestående av N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (109 mg, 0,57 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (87 mg, 0,57 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (100 mg, 0,57 mmol) og 4-

metylmorfolin (0,14 mL, 1,0 mmol) i DMF (2,6 mL) ble avkjølt i et isbad. Til denne blanding tilsatte man produktet fra Eksempel 138C (161 mg, 0,26 mmol). Ytterligere 4-metylmorfolin ble tilsatt til blandingen inntil pH var justert til 8. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer og deretter ble isbadet fjernet og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 16 timer. Vann ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den dannede felning ble isolert ved filtrering. Residuet ble vasket med store mengder vann fulgt av dietyler. Det urensede produkt ble rensset ved kromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-5% metanol i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (15 mg, 6% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,04-11,65 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,08 (m, 5H), 7,05-6,91 (m, 4H), 6,79 (t, *J* = 7,5, 1H), 6,53-6,40 (m, 2H), 5,05-4,99 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 1,09 (s, 9H), 0,89-0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 937.



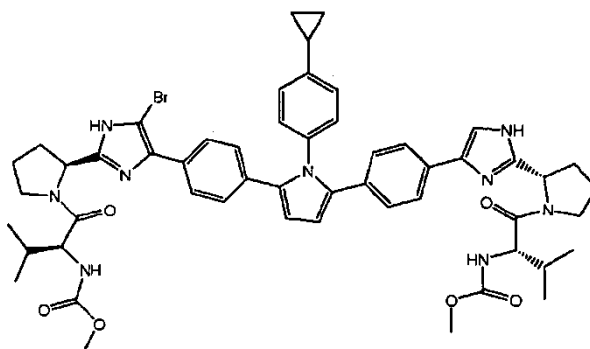
Eksempel 139: metyl-{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-44-[1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 139A: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-cyklopropylfenyl)-1*H*-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))-bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol)tetrakis(2,2,2-trifluoracetat)

[0563] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 138B (0,30 g 0,43 mmol) og 4-cyklopropylanilin (85 mg, 0,64 mmol) i toluen (3,4 mL) tilsatte man trifluoreddiksyre (65 µL 0,85 mmol). Blanding ble varmet opp til 110°C over natten. Til den avkjølte blanding tilsatte man trifluoreddiksyre (1,0 mL), og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blanding ble inndampet under redusert trykk og deretter trituret med dietyler for å gi tittelforbindelsen (0,42 g, 28% utbytte).

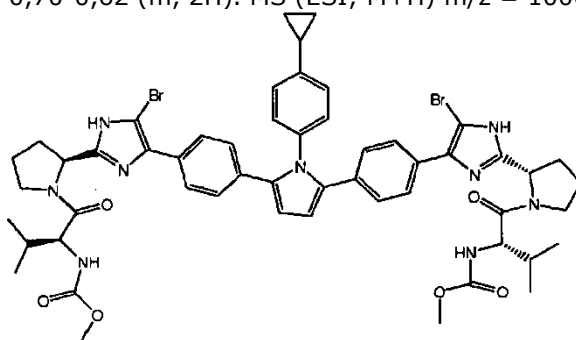
Eksempel 139B: metyl-{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0564] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 138D idet man brukte produktet fra Eksempel 139A i stedet for produktet fra Eksempel 138C for å gi tittelforbindelsen (150 mg, 40% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,09-11,63 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,30-7,11 (m, 2H), 7,07-6,88 (m, 8H), 6,54-6,39 (m, 2H), 5,07-4,97 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,3, 2H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18-1,79 (m, 10H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,90-0,74 (m, 12H), 0,69-0,60 (m, 2H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 921.



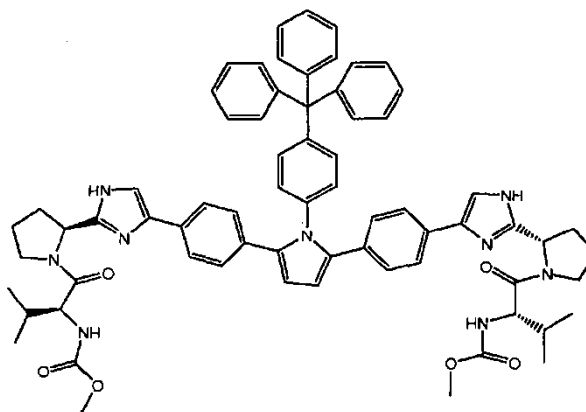
Eksempel 140: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-brom-4-(4-{1-(4-cyklopropylfenyl)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

- 5 **[0565]** Til en suspensjon av produktet fra Eksempel 139 (47 mg, 0,051 mmol) i CH_2Cl_2 (0,5 mL) tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (9,1 mg, 0,051 mmol) i CH_2Cl_2 (0,5 mL). Blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter inndampet under redusert trykk og triturerert med dietyleter for å gi en blanding av bromerte forbindelser som ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient av 10-100% CH_3CN i 0,1% vandig
- 10 trifluoreddiksyre for å gi tittelforbindelsen (8 mg, 13% utbytte). ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,32 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,18-7,08 (m, 4H), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,61 (d, $J = 3,7$, 1H), 6,57 (d, $J = 3,7$, 1H), 5,07 (t, $J = 7,0$, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,08 (t, $J = 7,9$, 1H), 4,02 (t, $J = 8,3$, 1H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,18-1,83 (m, 10H), 1,22 (s, 1H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,89-0,72 (m, 12H), 0,70-0,62 (m, 2H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 1000$.



Eksempel 141: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-brom-4-{4-[5-(4-{5-brom-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-1-(4-cyklopropylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

- 20 **[0566]** Tittelforbindelsen ble dannet som ytterligere produkt i Eksempel 140. Blandingen av produkter ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient av 10-100% CH_3CN i 0,1% vandig trifluoreddiksyre for å gi tittelforbindelsen (15 mg, 23% utbytte). ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,43 (s, 2H), 7,54 (dd, 4H), 7,25 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,15-7,08 (m, 4H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,02 (t, $J = 8,3$, 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,22-2,03 (m, 4H), 2,00-1,81 (m, 6H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,90-0,77 (m, 12H), 0,70-0,61 (m, 2H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 1078$.



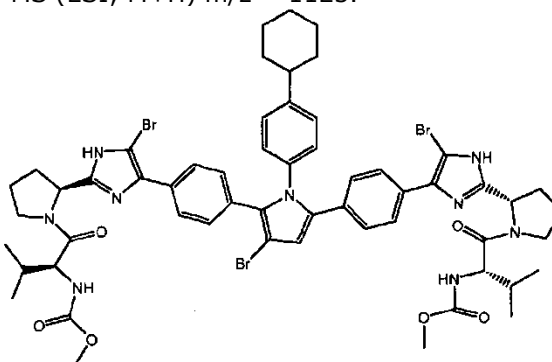
Eksempel 142: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-tritylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 142A: (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tritylfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl)bis(4,1-fenylene))bis(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol)tetrakis(2,2,2-trifluoracetat)

[0567] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 139A idet man brukte 4-tritylanilin i stedet for 4-cyklopropylanilin for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 142B: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-brom-4-{4-[5-(4-{5-brom-2-((2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1-(4-cyklopropylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

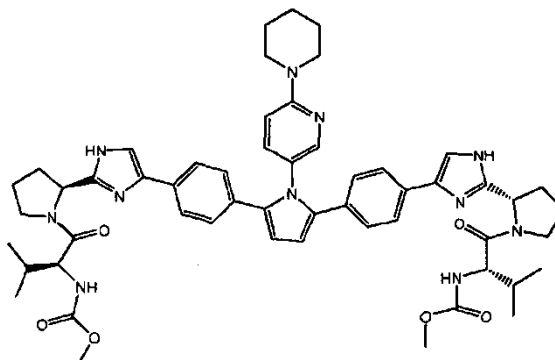
[0568] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 138D idet man brukte produktet fra Eksempel 142A i stedet for produktet fra Eksempel 138C for å gi tittelforbindelsen (71 mg, 43% utbytte). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,15-11,69 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35-7,15 (m, 11H), 7,10-6,91 (m, 14H), 6,55-6,44 (m, 2H), 5,11-5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,5, 2H), 3,86-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,21-1,83 (m, 10H), 0,92-0,76 (m, 12H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 1123.



Eksempel 143: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-brom-4-(4-[4-brom-5-(4-{5-brom-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-cykloheksylfenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0569] Til en suspensjon av produktet fra Eksempel 74 (100 mg, 0,10 mmol) i CH_2Cl_2 (1,0 mL) ved -78°C tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (59 mg, 0,33 mmol) i CH_2Cl_2 (1,0 mL). Blandingen ble omrørt i 3 timer og fikk deretter varmes opp til romtemperatur og ble deretter inndampet under redusert trykk og trituret med dietyler for å gi tittelforbindelsen (103 mg, 83% utbytte). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,47 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,54 (d, J = 26,1, 4H), 7,29-6,98 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 5,01-4,90 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,1, 2H), 3,86-3,67 (m,

4H), 3,52 (s, 6H), 2,18-1,58 (m, 16H), 1,35-1,20 (m, 5H), 0,90-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z =1200.



Eksempel 144: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

Eksempel 144A: 5-nitro-2-(piperidin-1-yl)pyridin

[0570] Til en oppslemming av 2-klor-5-nitropyridin (100 g, 632 mmol) i etanol (2000 mL) ved romtemperatur tilsatte man piperidin (206 mL, 2,08 mol), og blandingen ble varmet opp til 60°C i 30 minutter. Den avkjølte blanding ble inndampet og residuet tatt opp i CH₂Cl₂ og deretter vasket med mettet NaHCO₃ og saltvann. Blandingen ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (130,4 g, 99% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,94 (d, J = 2,9, 1H), 8,17 (dd, J = 9,6, 2,9, 1H), 6,93 (d, J = 9,6, 1H), 3,79-3,73 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 4H).

Eksempel 144B: tert-butyl-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylkarbamat

[0571] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 144A (130,4 g, 629 mmol) og di-tert-butylidikarbonat (165 g, 755 mmol) i etanol (750 mL) tilsatte man PtO₂ (5,4 g, 24 mmol). Blandingen ble trykksatt ved 40 psi med H₂ og omrørt over natten ved romtemperatur. For å sikre at reaksjonen ble fullstendig, tilsatte man ytterligere PtO₂ (3,2 g, 14 mmol), og den trykksatte blanding ble varmet opp til 50°C i 1 time. Blandingen ble deretter filtrert, inndampet under redusert trykk og absorbert på silikagel og placed på toppen av en 4 til 5 tommers plugg av silika i en 3000 mL trakt av herdet glass. Materialet ble eluert med 15% dietyleter i CH₂Cl₂, filtratet ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble trituret med kokende heksan. Ytterligere produkt ble isolert etter inndamping av filtratet, som deretter ble kromatografert på silikagel under eluering med 10% dietyleter i CH₂Cl₂. De aktuelle fraksjoner ble samlet og inndampet deretter trituret med kokende heksan. De to porsjoner lavendelfargede faste stoffer ble slått sammen for å gi tittelforbindelsen (100 g, 57% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 6,74 (d, J = 9,1, 1H), 3,42-3,37 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 6H), 1,45 (9, 1H).

Eksempel 144C: 6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-amindihydroklorid

[0572] Produktet fra Eksempel 144B (1,00 g, 3,62 mmol) ble langsomt tilsatt til 4M saltsyre (10 mL, 40 mmol) og omrørt ved romtemperatur. Etter omrøring over natten tilsatte man eter, og det faste stoff ble filtrert. Dette ble tørket under en vakuumovn til et hvitt fast stoff (0,817 g; 84%). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,77 (s, 6H), 3,65 (s, 4H), 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=2,7, 9,8 Hz, 1H).

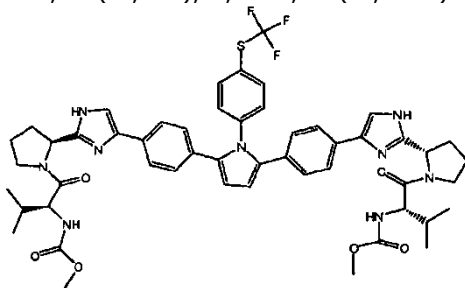
Eksempel 144D: 5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin

[0573] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 138B (0,20 g, 0,28 mmol) og produktet fra Eksempel 144C (0,11 g, 0,42 mmol) i toluen (2,8 mL) tilsatte man TFA (22 µL, 0,28 mmol). Blandingen ble omrørt ved 110°C i 3 timer. Til den avkjølte blanding tilsatte man TFA (0,5

mL), og blandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk og trituret med dietyler og tørket for å gi 0,31 g av den ønskede forbindelse som et TFA-salt. ¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 9,78 (br s, 2H), 7,84 (d, J=2,71 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (AA'XX', J=8,34 Hz, 4H), 7,35 (dd, J=9,11, 2,71 Hz, 1H), 7,18 (AA'XX', J=8,46 Hz, 4H), 6,79 (d, J=9,11 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,79 (app t, J=7,81 Hz, 2H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 6H).

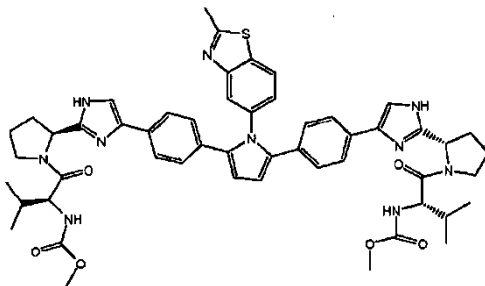
Eksempel 144E: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0574] Til en oppløsning av N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (0,17 g, 0,89 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-olhydrat (0,14 g, 0,89 mmol) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,16 g, 0,89 mmol) i DMF (1,0 mL) tilsatte man 4-metylmorfolin (0,3 mL, 2,7 mmol). Denne blanding ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter og deretter tilsatt til en oppløsning av produktet fra Eksempel 144D (0,31 g, 0,25 mmol) og 4-metylmorfolin (0,2 mL, 1,8 mmol) i DMF (0,7 mL). After omrøring i 4 h tilsatte man vann til denne blanding, og det faste stoff samlet ved filtrering og deretter vasket med vann og dietyler. Residuet ble rensset på silikagel under eluering med 60% THF/heksan for å gi 100 mg av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,17-11,70 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,31-7,02 (m, 7H), 6,76-6,69 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 2H), 5,09-5,01 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,3, 2H), 3,83-3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,50-3,44 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 4H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,61-1,46 (m, 6H), 0,90-0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 965.



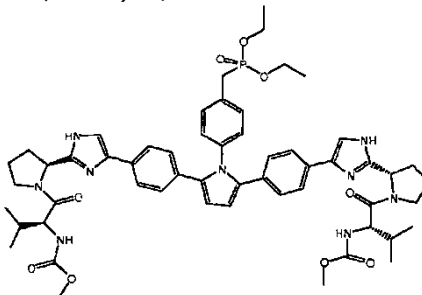
Eksempel 145: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[4-[(trifluormetyl)sulfanyl]fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0575] Eksempel 138B og 4-(trifluormetyltio)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (19 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,18-11,65 (m, 2H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31-7,15 (m, 4H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,58-6,46 (m, 2H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 3,85-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,23-1,79 (m, 10H), 0,93-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 981.



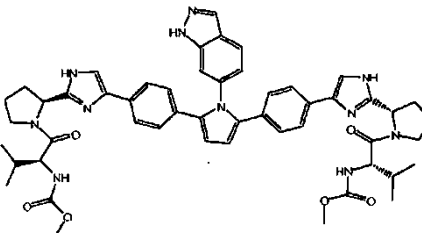
Eksempel 146: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(2-metyl-1,3-benzotiazol-5-yl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0576] Eksempel 138B og 2-metylbenzo[d]tiazol-5-amindihydroklorid ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (19 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,04-11,63 (m, 2H), 8,02-6,85 (m, 15H), 6,58-6,45 (m, 2H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,21-1,78 (m, 10H), 0,93-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 952.



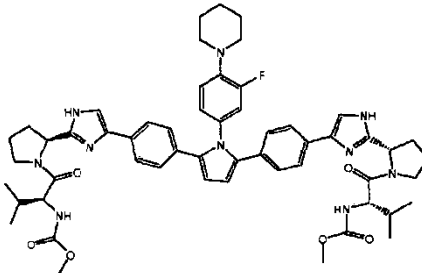
Eksempel 147: dietyl(4-{2,5-bis[4-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl]fenyl]-1H-pyrrol-1-yl}benzyl)fosfonat

[0577] Eksempel 138B og dietyl-4-aminobenzylfosfonat ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,19-11,63 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,32-7,10 (m, 4H), 7,10-6,91 (m, 6H), 6,53-6,40 (m, 2H), 5,10-4,98 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,91-3,67 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,23 (d, *J* = 21,8, 2H), 2,22-1,80 (m, 10H), 1,15-1,04 (m, 6H), 0,92-0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1031.



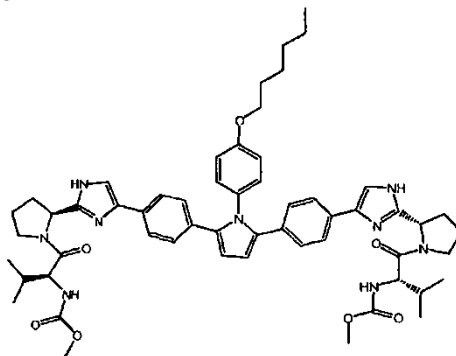
Eksempel 148: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(1H-indazol-6-yl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0578] Eksempel 138B og 1H-indazol-6-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (24 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 13,08-12,99 (m, 1H), 12,05-11,62 (m, 2H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31-7,09 (m, 3H), 7,05-6,77 (m, 5H), 6,58-6,47 (m, 2H), 5,06-4,97 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,20-1,78 (m, 10H), 0,89-0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 921.



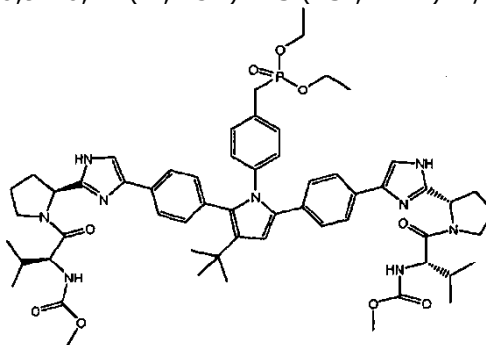
Eksempel 149: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[3-fluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0579] Eksempel 138B og 3-fluor-4-(piperidin-1-yl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,15-11,69 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 2H), 7,12-6,77 (m, 7H), 6,52-6,42 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,4, 2H), 3,84-3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,01-2,89 (m, 4H), 2,19-1,82 (m, 10H), 1,68-1,43 (m, 6H), 0,92-0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 982.



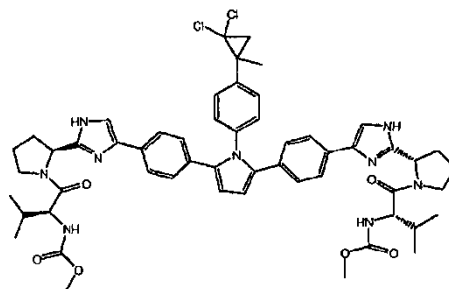
Eksempel 150: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(heksyloksy)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0580] Eksempel 138B og 4-(heksyloksy)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (15 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,12-11,67 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 6H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,52-6,42 (m, 2H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,5, 2H), 3,92 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,83-3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,19-1,83 (m, 10H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 6H), 0,92-0,77 (m, 15H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 981.



Eksempel 151: dietyl(4-{3-tert-butyl-2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]fenyl)-1H-pyrrol-1-yl}benzyl)fosfonat

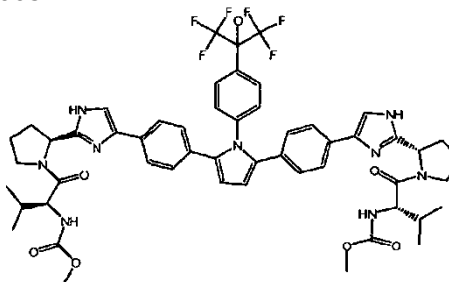
[0581] Tittelforbindelsen ble dannet som et ytterligere produkt fra Eksempel 147. Blandingen av produkter ble rensert ved kromatografi på silikagel under eluering med en løsemiddelgradient av 0-5% metanol i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,68 (d, *J* = 13,5, 2H), 7,55-7,39 (m, 5H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,21-6,90 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,83-3,58 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,07 (d, *J* = 21,5, 2H), 2,20-1,81 (m, 10H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,0, 6H), 0,90-0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1087.



Eksempel 152: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)fenyl]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-

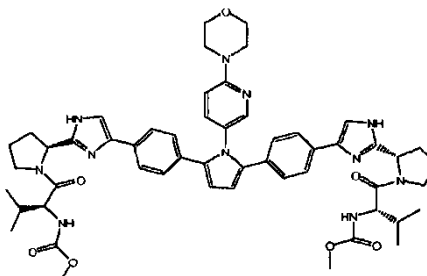
karbamat

[0582] Eksempel 138B og 4-(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (36 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,18-11,68 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,41-7,22 (m, 6H), 7,17-6,90 (m, 6H), 6,57-6,44 (m, 2H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,3, 2H), 3,86-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,22 (t, J = 8,5, 1H), 2,18-1,81 (m, 10H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,92-0,77 (m, 12H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 1003.



Eksempel 153: metyl-[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-(1-[4-(1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-hydroksypropan-2-yl)fenyl]-5-(4-(2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0583] Eksempel 138B og 2-(4-aminofenyl)-1,1,1,3,3,3-heksafluorpropan-2-ol ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (45 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,08-11,71 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,01-7,37 (m, 8H), 7,33-7,13 (m, 4H), 7,06-6,89 (m, 4H), 6,57-6,47 (m, 2H), 5,03 (d, J = 6,8, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 3,77 (d, J = 6,2, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,21-1,80 (m, 10H), 0,92-0,76 (m, 12H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 1047.



Eksempel 154: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

Eksempel 154A: 4-(5-nitropyridin-2-yl)morfolin

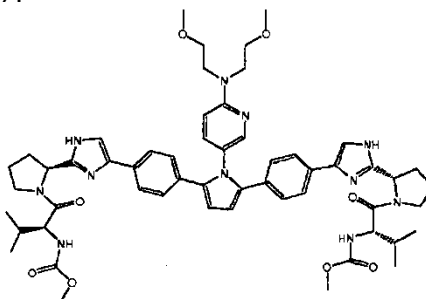
[0584] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 144A idet man brukte morfolin i stedet for piperidin for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 154B: 6-morfolinopyridin-3-amin

[0585] En oppløsning av produktet fra Eksempel 154A (12,5, 59,5 mmol) i THF (150 mL) ble tilsatt til en oppslemming av Ra-Ni 2800 og vann (12,5 g, 212 mmol) i en 500 mL SS-trykkolbe. Blandingen ble trykksatt (H_2 , 30 psi) og omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Blandingen ble filtrert og deretter inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 154C: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0586] Eksempel 138B og Eksempel 154B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,16-11,69 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,39-7,02 (m, 7H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 2H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,7, 2H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,20-1,82 (m, 10H), 0,94-0,77 (m, 12H). MS (ESI; $M+H$) m/z = 967.



Eksempel 155: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoksyetyl)amino]pyridin-3-yl}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

Eksempel 155A: N,N-bis(2-metoksyetyl)-5-nitropyridin-2-amin

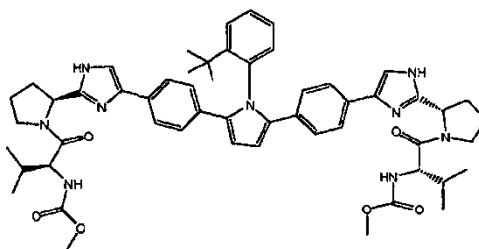
[0587] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 144A idet man brukte bis(2-metoksyetyl)amin i stedet for piperidin for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 155B: N2,N2-bis(2-metoksyetyl)pyridin-2,5-diamin

[0588] Eksempel 155A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 154B for å gi tittelforbindelsen.

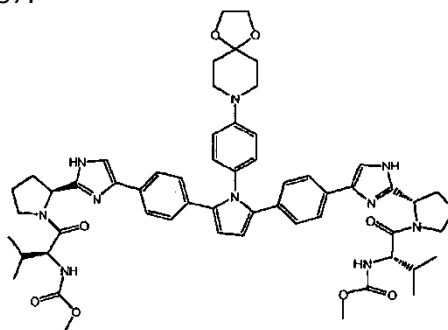
Eksempel 155C: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoksyetyl)amino]pyridin-3-yl}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0589] Eksempel 138B og Eksempel 155B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen. 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,17-11,67 (m, 2H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,20-7,03 (m, 4H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,52-6,40 (m, 2H), 5,09-5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,2, 2H), 3,84-3,69 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,20-1,84 (m, 10H), 0,84 (m, 12H). MS (ESI; $M+H$) m/z = 1013.



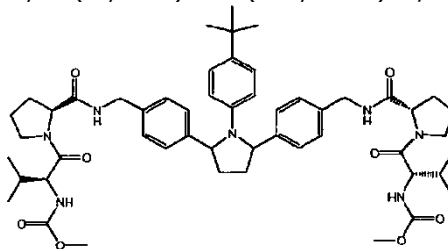
Eksempel 156: metyl-1-((2S)-1-((2S)-2-(4-(4-(1-(2-tert-butylfenyl)-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat

[0590] Eksempel 138B og 2-tert-butylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (10 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,07-11,64 (m, 2H), 7,61-7,11 (m, 12H), 7,06-6,93 (m, 4H), 6,65-6,49 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 7,2$, 2H), 3,82-3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,17-1,83 (m, 10H), 0,92-0,77 (m, 21H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 937$.



Eksempel 157: metyl-1-((2S)-1-((2S)-2-[4-(4-(1-[4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-fenyl]-5-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)fenyl)-1H-pyrrol-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamat

[0591] Eksempel 138B og 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)anilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 139A og 138D for å gi tittelforbindelsen (156 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,06-11,65 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,90 (p, 4H), 6,53-6,39 (m, 2H), 5,08-4,98 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 8,4$, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,86-3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,29-3,20 (m, 4H), 2,19-1,83 (m, 10H), 1,73-1,64 (m, 4H), 0,93-0,77 (m, 12H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 1022$.



Eksempel 158: dimetyl(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylmetandiylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]}biskarbamat
Eksempel 158A: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzonitril

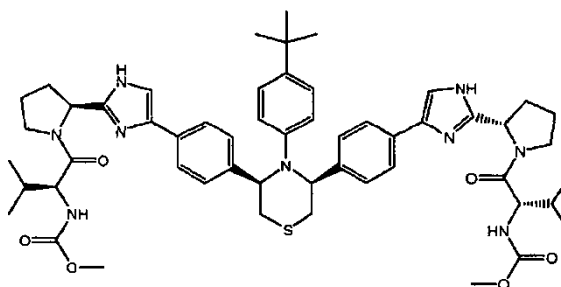
[0592] En oppløsning av Eksempel 42C (2,0 g, 3,9 mmol) og kobber(I)cyanid (1,047 g, 11,69 mmol) i DMF (19 mL) ble varmet opp i en mikrobølgeovn i 7 timer ved 160°C. Deretter ble blandingen helt i vann (700 mL), og deretter tilsatte man konsentrert ammoniumhydroksid (40 mL) og oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet, og residuet ble renset ved flash-kromatografi (silikagel, EtOAc/heksan) for å gi 1,23 g (78%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 158B: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenyl)dimetanamin

[0593] Til en oppløsning av Eksempel 158A (0,63 g, 1,554 mmol) i THF (21 mL) tilsatte man litiumaluminiumhydrid (0,236 g, 6,21 mmol). Deretter omrørte man ved romtemperatur i 20 minutter og ved 70°C i 1 time. Blandingen ble deretter avkjølt i et isbad, en oppløsning av mettet vandig ammoniumklorid ble tilsatt, fulgt av ekstrahering med EtOAc, og det organiske sjikt ble ekstrahert med Rochelles oppløsning. Den organiske oppløsning ble deretter tørket, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 414 (M+H)+.

Eksempel 158C: dimetyl(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylmetandiyalkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0594] Til produktet fra Eksempel 158B (45 mg, 0,109 mmol), produktet fra Eksempel 37B (62,2 mg, 0,228 mmol) og HATU (91 mg, 0,239 mmol) i DMSO (3 mL) tilsatte man Hunigs base (0,095 mL, 0,544 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og diklormetan, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-10% metanol/diklormetan) gav 55 mg (55%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,11 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,95 (m, 8H), 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,97 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,70 (m, 2H), 0,65 (m, 12H); MS (ESI) m/z 923 (M+H)+.

Eksempel 159: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-tiomorfolin-3-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamatEksempel 159A: 2,2'-tiobis(1-(4-bromfenyl)etanon)

[0595] En oppløsning av 2-brom-1-(4-bromfenyl)etanon (27,8 g, 100 mmol) ble løst opp i aceton, oppløsningen ble avkjølt i et isbad, og deretter tilsatte man natriumsulfidnonahydrat (12,01 g, 50 mmol) oppløst i vann (100 mL) dråpevis i løpet av 45 minutters tid. Den dannede oppløsning ble omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur, og det faste stoff som hadde dannets i reaksjonsblandingen ble samlet og deretter vasket med vann og deretter etanol og tørket i en vakuumovn for å gi 18,5 g (43%) av tittelforbindelsen.

Eksempel 159B: 2,2'-tiobis(1-(4-bromfenyl)etanon)

[0596] Til en oppløsning av Eksempel 159A (5,0 g, 11,68 mmol) i etanol (78 mL) tilsatte man natriumborhydrid (0,972 g, 25,7 mmol) porsjonsvis, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Deretter ble oppløsningen inndampet, og deretter tilsatte man en oppløsning av 1N vandig saltsyre (100 mL) og ekstraherte med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet til 5,05 g (100%) av et fargeløst fast stoff som tittelforbindelsen.

Eksempel 159C: N,N'-(2,2'-tiobis(1-(4-bromfenyl)etan-2,1-diyl))bis(4-tert-butylanilin)

[0597] Til en oppløsning av Eksempel 159B (5,05 g, 11,68 mmol) i THF (145 mL) og diklormetan (145 mL) tilsatte man trietylamin (4,86 mL, 35,1 mmol), og blandingen ble avkjølt i et isbad. Til denne oppløsning tilsatte man metansulfonylklorid (2,276 mL, 29,2 mmol) dråpevis fulgt av omrøring ved 0°C i ytterligere 30 minutter, fulgt av inndamping ved romtemperatur til et

residuum. Det dannede residuum ble løst opp i DMF (39 mL) fulgt av tilsetning av 4-tert-butylanilin (18,62 mL, 117 mmol), og blandingen ble varmet opp til 50°C i 5 timer. Etterpå tilsatte man 1N vandig saltsyre, fulgt av ekstrahering med EtOAc. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-30% EtOAc/heksan) gav 2,67 g (42%) av tittelforbindelsen.

Eksempel 159D: 3,5-bis(4-bromfenyl)-4-(4-tert-butylfenyl)tiomorfolin

[0598] Til en oppløsning av Eksempel 159C (350 mg, 0,504 mmol) i toluen (5 mL) tilsatte man silikagel (1,0 g) som var blitt dehydrert ved oppvarming til 180°C i en vakuumovn i 3 timer, samt trifluormetansulfonsyre (0,045 mL, 0,504 mmol), og det hele ble varmet opp til 100°C i 3 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperaturen, tilsatte man diklormetan, silikagelen ble fjernet ved filtrering, og oppløsningen ekstrahert med halvmettet vandig natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske ekstrakt ble tørket, filtrert og inndampet for å gi 220 mg (80%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 546 (M+H)+.

Eksempel 159E: 4-(4-tert-butylfenyl)-3,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)tiomorfolin

[0599] Produktet fra Eksempel 159D (200 mg, 0,367 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 42D for å gi 105 mg (45%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 640 (M+H)+.

Eksempel 159F: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-tert-butylfenyl)tiomorfolin-3,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis(1H-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

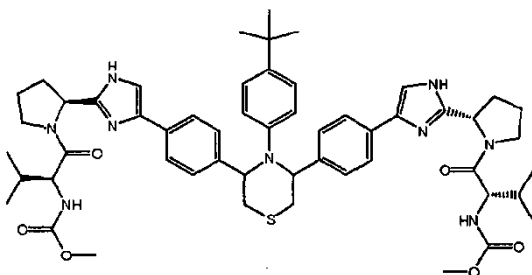
[0600] Produktet fra Eksempel 159E (190 mg, 0,297 mmol) og produktet fra Eksempel 26D (282 mg, 0,891 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 42E for å gi 110 mg (43%) av tittelforbindelsen som en blanding av isomerer. MS (ESI) m/z 859 (M+H)+.

Eksempel 159G: 4-(4-tert-butylfenyl)-3,5-bis(4-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)-fenyl)tiomorfolin

[0601] Til produktet fra Eksempel 159F (110 mg, 0,128 mmol) tilsatte man dimetoksyetan (5 mL) og en oppløsning av 4N saltsyre i dioksan (5 mL), og den dannede oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble deretter fjernet under vakuum, og det dannede residuum ble fortynnet med acetonitril og vann (0,1% TFA) og rensset ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 12 mg (14%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 658 (M+H)+.

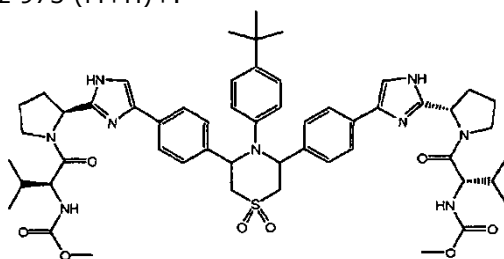
Eksempel 159H: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-tiomorfolin-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0602] Til produktet fra Eksempel 159G (10 mg, 0,015 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (5,86 mg, 0,033 mmol) og HATU (12,71 mg, 0,033 mmol) i DMSO (0,5 mL) tilsatte man Hunigs base (0,013 mL, 0,076 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og diklormetan, og det organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble gjenoppløst opp i metanol (5 mL), deretter tilsatte man kaliumkarbonat (50 mg), deretter rørte man om ved romtemperatur i 20 minutter, de faste stoffer fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet og rensset ved kromatografi (silikagel, 0-10% metanol/diklormetan) for å gi 7 mg (47%) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,65 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 6,85 (m, 4H), 5,02 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,82 (m, 12H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)+.

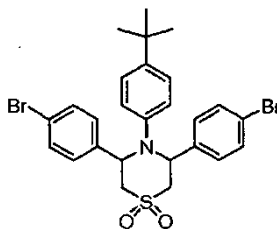


Eksempel 160: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5S)-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-tiomorfolin-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3R,5R)-4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)tiomorfolin-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0603] Produktet fra Eksempel 159E (100 mg, 0,156 mmol), produktet fra Eksempel 126G (146 mg, 0,391 mmol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II)diklormetan-addukt (25,5 mg, 0,031 mmol) i en blanding av toluen (3 mL), etanol (3 mL) og en 1N vandig natriumbikarbonatoppløsning (0,469 mL, 4,69 mmol) og boblet nitrogengass gjennom oppløsningen i 10 min, og varmet deretter opp til 80°C i 18 h. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og vann (20 mL) ble tilsatt, deretter ekstraherte man med diklormetan (50 mL), deretter tørket og inndampet man det hele og rensset residuet ved reversfasekromatografi (C18) under eluering med 10-100% acetonitril i vann (0,1% TFA) for å gi 8,5 mg (6%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,70 (bs, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,46 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 5,38 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,12 (s, 9H), 0,86 (m, 12H); MS (ESI) *m/z* 973 (M+H)⁺.



Eksempel 161: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1,1-dioksidtiomorfolin-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat [0604]



Eksempel 161A: 3,5-bis(4-bromfenyl)-4-(4-*tert*-butylfenyl)tiomorfolin-1,1-dioksid (ACD v12)

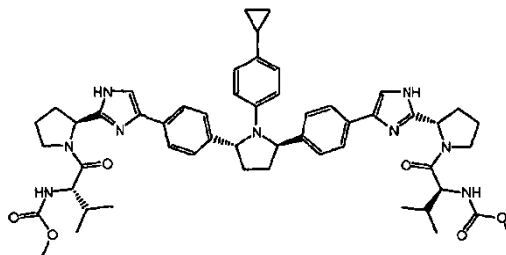
[0605] Til en oppløsning av Eksempel 159D (850 mg, 1,56 mmol) i en blanding av aceton (15 mL), vann (5 mL) og THF (5 mL) tilsatte man en oppløsning av osmiumtetroksid (2,5% i *tert*-butanol, 0,587 mL, 0,047 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time.

Oppløsningen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc, og det organiske ekstrakt

tørket, filtrert og inndampet for å gi 900 mg (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 578 (M+H)+.

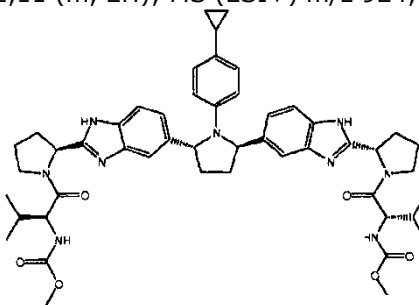
Eksempel 161B: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1,1-dioksidotiomorfolin-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0606] Eksempel 161A ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 42D, 42E, 159G og 159H for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,73 (bs, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 5,48 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,78 (m, 6H), 3,52 (s, 6H), 2,11 (m, 4H), 1,92 (m, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,92 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1005 (M+H)+.



Eksempel 162: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

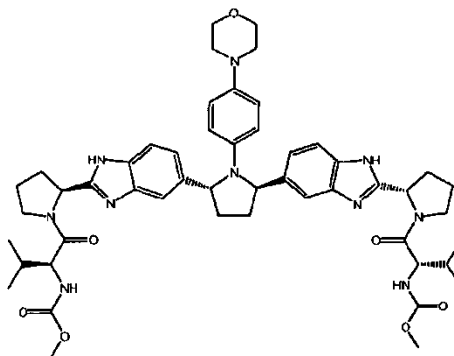
[0607] Produktet fra Eksempel 95B ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (85/10/5). Tittelforbindelsen var den første av de 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,33-0,43 (m, 2H) 0,65-0,72 (m, 2H) 0,79-0,91 (m, 12H) 1,56-1,64 (m, 1H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,84-2,03 (m, 6H) 2,06-2,19 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,73-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,06 (dd, J=6,89, 3,09 Hz, 2H) 5,14-5,23 (m, 2H) 6,19 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,60-6,67 (m, 2H) 7,09-7,31 (m, 6H) 7,34-7,68 (m, 6H) 11,62-12,11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,6 (M+H).



Eksempel 163: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

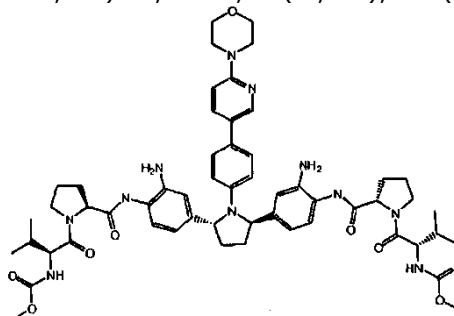
[0608] Eksempel 109C og 4-cyklopropylanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A (cyklisasjonsreaksjon utført ved romtemperatur over natten), 113B, 113C, 28I (omsetning utført ved 50°C i 3 timer), 28J og 66E for å gi tittelforbindelsen (122 mg) som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,32-0,39 (m, 2H) 0,63-0,69 (m, 2H) 0,77-0,90 (m, 12H) 1,53-1,61 (m, 1H) 1,66-1,74 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 8H) 2,14-2,23 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,87 (m, 4H) 4,00-4,07 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,31-5,39 (m, 2H) 6,22 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,57-6,65 (m, 2H) 7,00-7,07 (m, 2H) 7,16-7,32 (m, 4H)

7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,97-12,27 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 872,5 (M+H)+.



Eksempel 164: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-
5 karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(morfolin-4-yl)-
fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0609] Eksempel 109C og 4-morfolinoanilin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A (cyklisasjonsreaksjon utført ved romtemperatur over natten), 113B, 113C, 28I (omsetning utført ved 50°C i 2 timer), 28J og 28K for å gi
10 tittelforbindelsen (100 mg) som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,66-1,72 (m, 2H) 1,87-2,03 (m, 8H) 2,15-2,22 (m, 4H) 2,72-2,78 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,57-3,62 (m, 4H) 3,78-3,86 (m, 4H) 4,00-4,12 (m, 2H) 5,09-5,18 (m, 2H) 5,30-5,37 (m, 2H) 6,25 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,52-6,59 (m, 2H) 7,05 (t, J=7,54 Hz, 2H) 7,18-7,32 (m, 4H) 7,36 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 1H) 11,91-12,28 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 917,5 (M+H)+.



Eksempel 165: dimetyl([(2R,5R)-1-(4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl)pyrrolidin-2,5-
15 diyl]bis[(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-
diyl]])biskarbamat

Eksempel 165A: (2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)-1-(4-jodfenyl)pyrrolidin

[0610] Eksempel 109C (3,34 g, 6,0 mmol) og 4-jodanilin (7,88 g, 36,0 mmol) ble
20 prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra Eksempel 113A idet reaksjonen fikk fremskride i 4
dager ved romtemperatur, for å gi tittelforbindelsen (2,01 g, 57%) som et gult fast stoff.

Eksempel 165B: 4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-
yl)morfolin

[0611] Produktet fra 165A (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-
25 dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,929 g, 3,20 mmol), kaliumfosfat (1,359 g, 6,40 mmol),
tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,029 g, 0,032 mmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-
triksa-6-fosfaadamant (0,028 g, 0,096 mmol) ble slått sammen i THF (18 mL)/vann (6 mL).
Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved romtemperatur i 24 timer.
30 Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske
sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert

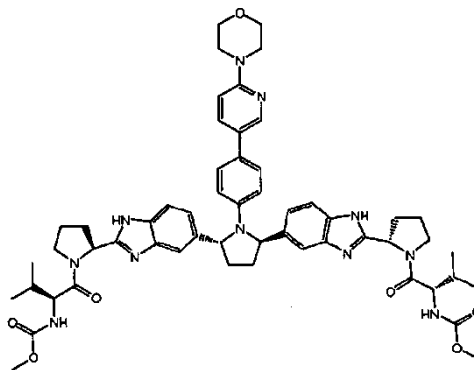
ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/heksan (20% til 40%) for å gi tittelforbindelsen (1,01 g, 51%) som et fast stoff.

Eksempel 165C: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0612] Produktet fra Eksempel 165B (683 mg, 1,10 mmol), produktet fra Eksempel 116C (895 mg, 3,30 mmol), cesiumkarbonat (1004 mg, 3,08 mmol), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (60,4 mg, 0,066 mmol) og (9,9-dimetyl-9H-ksanten-4,5-diyl)bis(difenylfosfin) (115 mg, 0,198 mmol) ble slått sammen i dioksan (15 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 100°C i 3 timer. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 3%) for å gi tittelforbindelsen (631 mg, 53%) som et fast stoff.

Eksempel 165D: dimetyl([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

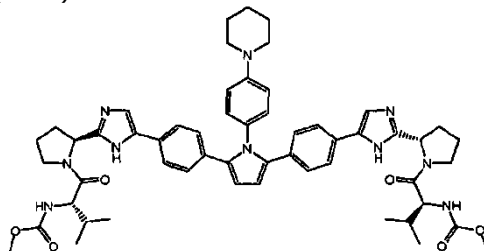
[0613] Produktet fra Eksempel 165C (628 mg, 0,576 mmol) og Ra-Ni 2800 (628 mg) ble slått sammen i THF (40 mL). Blandingen ble hydrogenert ved 30 psi i 4 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (2% til 5%) for å gi tittelforbindelsen (590 g, 99%) som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,91 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,62-1,69 (m, 2H) 1,82-2,04 (m, 8H) 2,10-2,20 (m, 2H) 2,52-2,56 (m, 2H) 3,37-3,41 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,62 (m, 2H) 3,65-3,70 (m, 4H) 3,78-3,85 (m, 2H) 3,98-4,07 (m, 2H) 4,36-4,44 (m, 2H) 4,87 (s, 4H) 5,06 (d, J=6,32 Hz, 2H) 6,36 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,42 (d, J=8,02 Hz, 2H) 6,57 (d, J=1,19 Hz, 2H) 6,78 (d, J=8,89 Hz, 1H) 6,96 (d, J=8,02 Hz, 2H) 7,23 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,68 (dd, J=8,78, 2,49 Hz, 1H) 8,27 (d, J=2,49 Hz, 1H) 9,24 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 1030,6 (M+H)+.



Eksempel 166: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

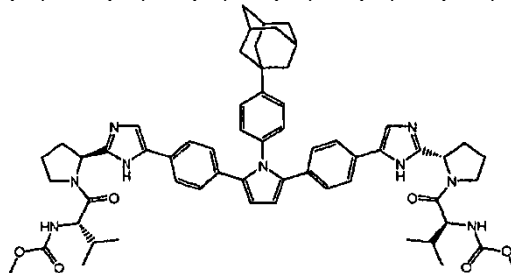
[0614] Produktet fra Eksempel 165D (520 g, 0,505 mmol) og eddiksyre (0,087 mL, 1,514 mmol) ble slått sammen i toluen (10 mL). Blandingen ble omrørt ved 50°C i 4 timer. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (2% til 5%) for å gi tittelforbindelsen (309 mg, 62%) som et fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,73-0,90 (m, 12H) 1,70-1,76 (m, 2H) 1,84-2,05 (m, 8H) 2,14-2,21 (m, 2H) 2,55-2,60 (m, 2H) 3,34-3,39 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,62-3,69 (m, 4H) 3,75-3,87 (m, 4H) 4,02-4,08 (m, 2H) 5,06-5,17 (m, 2H) 5,40-5,47 (m, 2H) 6,40 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,75 (d,

$J=8,89$ Hz, 1H) 7,02-7,20 (m, 4H) 7,25 (s, 1H) 7,28 (d, $J=8,46$ Hz, 2H) 7,34 (s, 1H) 7,39 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 7,60 (d, $J=8,60$ Hz, 1H) 8,21 (s, 1H) 11,96-12,11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 994,5 (M+H)+.



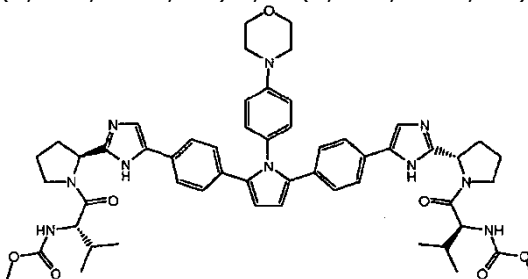
Eksempel 167: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(piperidin-1-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0615] Eksempel 26E og 4-piperidinoanilin (Maybridge) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (106 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0,83 (d, $J=6,73$ Hz, 6H) 0,87 (d, $J=6,73$ Hz, 6H) 1,50-1,62 (m, 6H) 1,90-2,15 (m, 10H) 3,13 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,77 (m, 4H) 4,04 (m, 2H) 5,04 (m, 2H) 6,47 (m, 2H) 6,80-7,35 (m, 10H) 7,42 (m, 2H) 7,53 (m, 4H) 11,73 (s, 2H).



Eksempel 168: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(tricyclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-yl)fenyl]-1H-pynol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

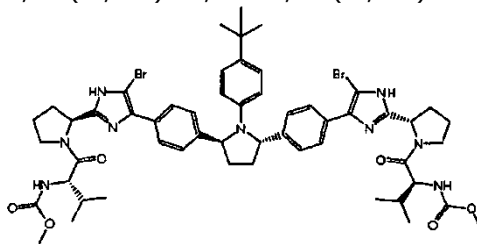
[0616] Eksempel 26E og 4-(1-adamantanyl)anilinhydroklorid (Enamin) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (320 mg). ^1H NMR (400 MHz, metanol- D_4) δ 0,91 (m, 12H) 1,75-2,35 (m, 25H) 3,64 (s, 6H) 3,84 (m, 2H) 4,00 (m, 2H) 4,20 (m, 2H) 5,12 (m, 2H) 6,48 (s, 2H) 7,02 (m, 6H) 7,31 (m, 4H) 7,46 (m, 6H) 7,72 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 7,82 (d, $J=8,24$ Hz, 1H).



Eksempel 169: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-[4-(morfolin-4-yl)fenyl]-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

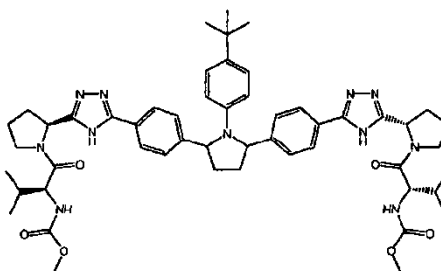
[0617] Eksempel 26E og 4-morfolinoanilin (Aldrich) ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 26F, 26G, 74C, 19D og 74E for å gi tittelforbindelsen (133 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0,83 (d, $J=6,83$ Hz, 6H) 0,87 (d, $J=6,61$ Hz, 6H) 1,88-2,17 (m,

10H) 3,11 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,80 (m, 8H) 3,97-4,08 (m, 2H) 5,04 (m, 2H) 6,41-6,51 (m, 2H) 6,84-7,35 (m, 10H) 6,93-7,02 (m, 6H) 11,71-12,03 (m, 2H).



Eksempel 170: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-brom-4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{5-brom-2-[(2S)-1-
5 { (2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0618] Til en oppløsning av Eksempel 44 (0,100 g, 0,106 mmol) i CH₂Cl₂ (5 mL) ved romtemperatur tilsatte man N-bromsuksinimid (0,019 mL, 0,223 mmol). Etter 15 minutter ble reaksjonsblandingen vasket med mettet NaHCO₃ og inndampet. Residuet ble rensset ved
10 kromatografi (1% gradienteluering fra 0% til 4% MeOH-CH₂Cl₂; 12g-kolonne) for å gi 60 mg (51%) av tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,8 (d, J=6,61 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,56 Hz, 6H) 1,11 (s, 9H) 1,72-1,75 (m, 2H) 1,87-1,98 (m, 7H) 2,10-2,15 (m, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,75 (m, 4H) 4,00 = 4,06 (m, 2H) 4,96-5,00 (m, 2H) 5,27-5,35
15 (m, 2H) 6,24 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,97 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,24-7,35 (m, 6H) 7,60-7,65 (m, 4H) 12,41 (m, 2H).



Eksempel 171: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-
20 { (2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 171A: Dimetyl4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzoat

[0619] En blanding av Eksempel 42C (0,5 g, 0,974 mmol), Et₃N (0,407 mL, 2,92 mmol) og [1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (71,3 mg, 0,097 mmol) i metanol (20 mL) ble underkastet en atmosfære av karbonmonoksidgass (60 psi) i 24 timer ved 100°C. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 25% EtOAc i heksan) gav 396 mg (86%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺.

Eksempel 171B: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzohydrazid

[0620] En blanding av Eksempel 171A (350 mg, 0,742 mmol) og hydrazin (0,140 µL, 4,45 mmol) i metanol (10 mL) ble tilbaketilførsbehandlet i 72 timer. Blandingen ble inndampet for å gi 350 mg av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺.

Eksempel 171C: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylen))bis(4H-1,2,4-triazol-5,3-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

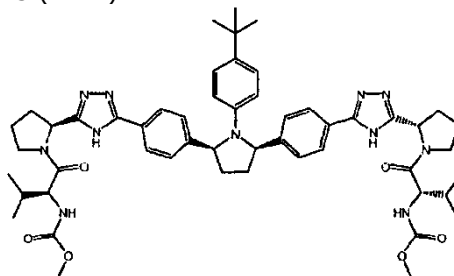
[0621] En blanding av Eksempel 171B (105 mg, 0,223 mmol), (S)-1-N-Boc-2-cyano-pyrrolidin (175 mg, 0,891 mmol) og K_2CO_3 (9,23 mg, 0,067 mmol) i n-butanol (0,5 mL) ble varmet opp til 150°C i 90 minutter i en mikrobølgeovn. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og deretter vasket med H_2O og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 90% EtOAc i heksan) gav 59 mg (32%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 829 ($M+H$)⁺.

Eksempel 171D: (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(4,1-fenylen))bis-(3-((S)-pyrrolidin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol)pentahydroklorid

[0622] En blanding av Eksempel 171C (59 mg, 0,071 mmol) i 4M HCl/dioksan (2 mL) fikk stå under omrøring i én time. Blandingen ble inndampet for å gi 58 mg (100%) av tittelforbindelsen som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI) m/z 628 ($M+H$)⁺.

Eksempel 171E: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}-fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

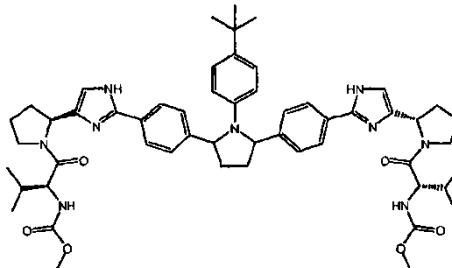
[0623] En blanding av Eksempel 171D (58 mg, 0,071 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (25 mg, 0,142 mmol), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid (30 mg, 0,157 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (24 mg, 0,157 mmol) og N-metylmorfolin (78 μ L, 0,712 mmol) i DMF (1 mL) fikk stå under omrøring over natten. Blandingen ble fortynnet med EtOAc. Den organiske fase ble deretter vasket med H_2O og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Forbindelsen ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi både tittelforbindelsen fra Eksempel 171 (24 mg, 70%) som ble eluert først (trans-isomerer) og tittelforbindelsen fra Eksempel 172 som ble eluert som andre produkt (cis-isomer). 1H NMR (fri base) (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,27 (d, $J=6,72$ Hz, 2H), 0,71 (dd, $J=6,61, 2,49$ Hz, 2H), 0,78-0,95 (m, 9H), 1,03 (d, $J=6,07$ Hz, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,82-2,30 (m, 10H), 3,52 (s, 6H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,71-3,92 (m, 3H), 4,00-4,16 (m, 2H), 5,07-5,15 (m, 1H), 5,25-5,34 (m, 2H), 5,65 (d, $J=4,88$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J=8,73, 3,20$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J=8,78, 2,82$ Hz, 2H), 7,16-7,46 (m, 6H), 7,83-7,92 (m, 4H), 14,01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 943 ($M+H$)⁺.



Eksempel 172: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0624] Tittelforbindelsen, Eksempel 172, var den andre forbindelse som ble eluert slik det ble beskrevet i prosedyrene for eksempel 171E. Prosedyren gav 21 mg (61%) av tittelforbindelsen (cis-isomer). 1H NMR (fri base) (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,27 (d, $J=6,29$ Hz, 2H), 0,71 (d,

$J=6,61$ Hz, 2H), 0,81-0,96 (m, 9H), 1,03 (d, $J=6,07$ Hz, 12H), 1,12 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,82-2,30 (m, 12H), 3,52 (s, 6H), 3,72-3,91 (m, 4H), 4,03-4,17 (m, 2H), 4,33 (d, $J=4,23$ Hz, 1H), 4,73-4,83 (m, 2H), 5,09-5,18 (m, 2H), 6,33 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,03 (dd, $J=8,78$, 3,04 Hz, 2H), 7,29 (d, $J=7,70$ Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 4H), 7,92-8,01 (m, 4H), 13,84 (s, 2H); MS (ESI) m/z 943 (M+H)⁺.



Eksempel 173: metyl-1-((2S)-2-(2-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)fenyl)-pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-1-((2S)-2-(2-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(4-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 173A: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzonitril

[0625] En blanding av Eksempel 42C (1,0 g, 1,948 mmol) og CuCN (523 mg, 5,84 mmol) i dimetylformamid (9,5 mL) ble varmet opp til 160°C i 4,5 timer i en mikrobølgeovn. Blandingen ble helt i en dimetylamin/H₂O-blanding (1/10) og ekstrahert med EtOAc (3 x 150 mL). De sammenslåtte organiske stoffer ble vasket med H₂O og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 20% EtOAc i heksan) gav 395 mg (50%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺.

Eksempel 173B: dimetyl-4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzimidat

[0626] Gjennom en blanding av Eksempel 173A (0,5 g, 1,233 mmol) i vannfritt MeOH (12 mL) ved 0°C boblet man et overskudd HCl (g) i 45 minutter. Blandingen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperaturen i 24 timer og deretter inndampet for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 173C: 4,4'-(1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dibenzimidamid

[0627] Gjennom en blanding av Eksempel 173B (0,579 g, 1,233 mmol) i vannfritt MeOH (12 mL) ved 0°C boblet man et overskudd NH₃ (g) i 45 minutter. Blandingen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperaturen i 24 timer og deretter inndampet og underkastet rensing via kromatografi (C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-isomerer; cis-isomerer ble kastet. MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺.

Eksempel 173D: metyl(S)-1-((S)-2-(2-diazoacetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

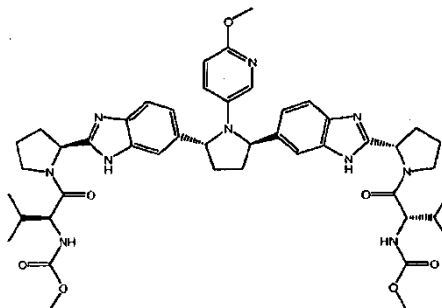
[0628] Til en blanding av Eksempel 37B (100 mg, 0,367 mmol) og Et₃N (154 µL, 1,102 mmol) i tetrahydrofuran (4 mL) ved 0°C tilsatte man isobutylklorformiat (50 µL, 0,386 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 minutter fulgt av tilsetningen av et overskudd diazometan i Et₂O. Blanding fikk langsomt anta omgivelsestemperaturen i løpet av 3 timer. Blandingen ble deretter inndampet og fortynnet med EtOAc. Den organiske fase ble deretter vasket med mettet vandig NaHCO₃ og saltvann. Den organiske fase ble tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved kromatografi (silikagel, 100% EtOAc) gav 82 mg (75%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 297 (M+H)⁺.

Eksempel 173E: metyl(S)-1-((S)-2-(2-bromacetyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0629] Til en blanding av Eksempel 173D (70 mg, 0,236 mmol) i HOAc (0,6 mL) ved omgivelsestemperaturen tilsatte man 48% HBr (80 μ L, 0,709 mmol). Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperaturen i 1 time. Blandingen ble helt i is/H₂O og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Den organiske fase ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi 63 mg (76%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

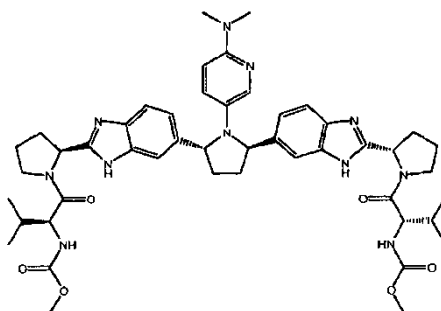
Eksempel 173F: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-2-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl)-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0630] En blanding av Eksempel 173E (59,6 mg, 0,171 mmol), Eksempel 173C (25 mg, 0,057 mmol) og K₂CO₃ (65 mg, 0,470 mmol) i tetrahydrofuran (1 mL) ble tilbakeløpsbehandlet i 4 timer. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med H₂O og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Forbindelsen ble underkastet HPLC-rensing på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi 4,5 mg (6,7%) av tittelforbindelsen fra Eksempel 173 (trans-isomerer). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,78-0,89 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,68-1,74 (m, 4H), 1,88-2,04 (m, 8H), 3,52 (s, 6H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,04 (t, J=8,19 Hz, 2H), 5,07 (t, J=4,61 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,21 (d, J=8,46 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,93 (d, J=8,67 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,13 Hz, 4H), 7,78 (d, J=8,13 Hz, 4H), 7,82 (d, J=7,70 Hz, 2H), 12,11-12,20 (m, 2H). MS (ESI) m/z 941 (M+H)⁺.



Eksempel 174: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-(6-metoksypyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0631] Eksempel 109C og 6-metoksypyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 113A (diklormetan ble brukt som løsemiddel og cyclisasjonen ble utført ved romtemperatur over natten), 165C, 113C og 166 for å gi tittelforbindelsen, som ble rensset ved HPLC på en semi-prep C18-reversfasekolonne ved bruk av en gradient av 10-100% acetonitril i 0,1% vandig TFA for å gi 27 mg av tittelforbindelsen. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76-0,86 (m, 12H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,84-2,04 (m, 4H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,05 (t, J=8,40 Hz, 2H), 5,08-5,16 (m, 2H), 5,31-5,41 (m, 2H), 6,36-6,45 (m, 2H), 6,74 (dd, J=9,00, 3,04 Hz, 2H), 7,05 (t, J=8,57 Hz, 2H), 7,15-7,24 (m, J=17,02 Hz, 3H), 7,28 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1H), 12,03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 864 (M+H)⁺.



Eksempel 175: metyl-1-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamate

Eksempel 175A: N,N-dimetyl-5-nitropyridin-2-amin

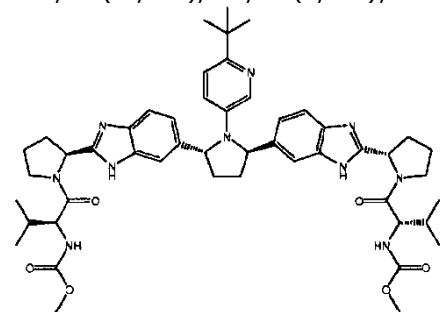
[0632] En blanding av 2-klor-5-nitropyridin (5,0 g, 31,5 mmol) og 40% oppløsning av dimetylamin (10,66 g, 95 mmol) i etanol (40 mL) ble varmet opp til 75°C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperaturen, fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3 x 100 L) og saltvann. Den organiske fase ble tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet for å gi 5,27 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 168 (M+H)⁺.

Eksempel 175B: N²,N²-dimetylpyridin-2,5-diamin

[0633] En blanding av Eksempel 175A (5,27 g, 31,5 mmol) og Raney-nikkel (5,27 g, 90 mmol) i tetrahydrofuran (60 mL) ble underkastet en atmosfære (30 psi) av hydrogen gass i 2 timer ved omgivelsestemperaturen. Blandingen ble filtrert og inndampet for å gi 4,3 g (100%) av tittelforbindelsen. MS (ESI) m/z 138 (M+H)⁺.

Eksempel 175C: metyl-1-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamate

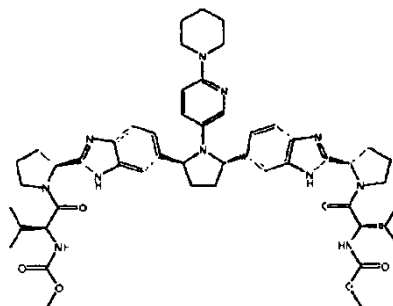
[0634] Eksempel 175B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene nevnt eller beskrevet i Eksempel 174 for å gi tittelforbindelsen (8,5 mg). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75-0,86 (m, 12H), 1,71 (d, J=4,99 Hz, 2H), 1,86-2,05 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 3,16 (s, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H), 5,09-5,18 (m, 2H), 5,33 (d, J=5,53 Hz, 2H), 6,33 (d, J=9,00 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=9,05, 2,98 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,70 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,34-7,48 (m, 2H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 877 (M+H)⁺.



Eksempel 176: metyl-1-((2S)-1-((2S)-2-(6-((2R,5R)-1-(6-tert-butylpyridin-3-yl)-5-((2S)-1-((2S)-2-((metoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)karbamate

[0635] 6-tert-Butylpyridin-3-amin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene nevnt eller beskrevet i Eksempel 174 for å gi tittelforbindelsen (62,5 mg) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,74-0,88 (m, 12H), 1,08 (s, 9H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,83-2,04 (m, 7H), 2,12-2,23 (m, 4H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,16 (d, J=5,20 Hz, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,00-4,11 (m, 3H), 5,08-5,16 (m, 2H), 5,37-5,46 (m, 2H), 6,54-6,61 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,08 (t, J=9,00 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,39 (d, J=8,13 Hz, 1H),

7,47 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J=3,25 Hz, 1H), 12,04 (d, J=27,76 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 890 (M+H)⁺.



Eksempel 177: metyl{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-
 5 karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[6-(piperidin-1-yl)-
 pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-
 karbamat

Eksempel 177A: 5-((2S,5S)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)-
 pyridin

[0636] (1R,4R)-1,4-bis(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol (fremstilt ved bruk av (S)-(+)-
 10 alfa,alfa-difenyl-2-pyrrolidinmetanol og fremgangsmåten fra Eksempel 109C) (0,60 g, 1,5 mmol)
 ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 182A for å gi tittelforbindelsen
 (0,41 g, 50%).

Eksempel 177B: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-yl)-
 15 pyridin-3-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-nitro-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis-
 (pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0637] Produktet fra Eksempel 177A (0,20 g, 0,369 mmol) ble slått sammen med
 produktet fra Eksempel 116C (0,30 g, 1,11 mmol), cesiumkarbonat (0,336 g, 1,03 mmol),
 Xantphos (38 mg, 0,066 mmol) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (20,3 mg, 0,022 mmol).
 20 Vannfritt 1,4-dioksan (3,7 mL) ble tilsatt, og man boblet N₂-gass gjennom blandingen i 15 min.
 Den dannede blanding ble omrørt i et forseglet rør ved 100°C i 2 h. Blanding ble avkjølt til
 omgivelsestemperaturen, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstrakt
 ble vasket med saltvann, tørket (NaSO₄), filtrert og inndampet. Rensing to ganger ved flash-
 kromatografi (silikagel, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) gav tittelforbindelsen (235 mg, 60%).

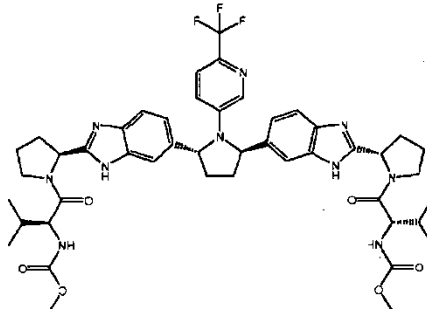
Eksempel 177C: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-yl)-
 25 pyridin-3-yl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-amino-4,1-fenylen))bis(azandiyl)bis(oksometylen)bis-
 (pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

[0638] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 177B (237 mg, 0,234 mmol) i etanol
 (1,2 mL) og tetrahydrofuran (1,2 mL) tilsatte man platin(IV)oksid (13,29 mg, 0,059 mmol).
 30 Blanding ble plassert under en hydrogen atmosfære i omtrent 1 time. Blanding ble filtrert over
 celitt, vasket med metanol og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi (silikagel, 0-10%
 MeOH/CH₂Cl₂) gav tittelforbindelsen (186 mg, 84%).

Eksempel 177D: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-
 35 karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[6-(piperidin-1-yl)-
 pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-
 karbamat

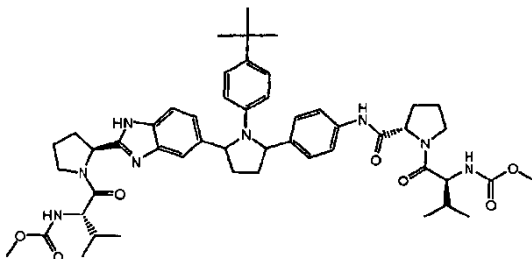
[0639] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 177C (113 mg, 0,119 mmol) i toluen
 (1,2 mL) tilsatte man eddiksyre (34 µL, 0,593 mmol) og 3A molekylsiler. Blanding ble varmet
 opp til 60°C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til omgivelsestemperaturen og fortynnet
 40 med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃, tørket (Na₂SO₄), filtrert
 og inndampet. Det urensede produkt ble rensert ved reversfase-HPLC (C 18) ved bruk av en

løsemiddelgradient av 10-90% CH₃CN i vann (0,1% TFA). Fraksjoner som inneholdt det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO₃ og CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (9 mg, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,85 (m, 7H), 0,87 (dd, J=6,7, 3,0 Hz, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,72 (s, 2H), 1,97 (s, 5H), 2,18 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,53 (d, J=1,5 Hz, 6H), 3,81 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,48 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 12,06 (s, 2H); MS (ESI) m/z 916 (M+H)⁺.



Eksempel 178: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0640] Eksempel 109C og 5-amino-2-(trifluormetyl)pyridin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksemplene 182A, 177B, 177C og 177D for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,79-0,89 (m, 15H), 1,61 (s, 4H), 1,97 (s, 6H), 2,19 (s, 5H), 3,50-3,58 (m, 7H), 3,82 (s, 4H), 3,99-4,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,89-6,98 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 1H), 11,94 (d, J=12,9 Hz, 2H). MS m/z 901 (M+H)⁺.



Eksempel 179: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-L-prolinamid

Eksempel 179A: 1-(4-klor-3-nitrofenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-dion

[0641] Til en blanding av sinkklorid (39,1 g, 287 mmol) i benzen (215 mL) tilsatte man dietylamin (22,24 mL, 215 mmol) og 2-metylpropan-2-ol (20,57 mL, 215 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2h, og 2-brom-1-(4-nitrofenyl)etanon (35,0 g, 143 mmol) og 1-(4-klor-3-nitrofenyl)etanon (42,9 g, 215 mmol) ble tilsatt i én porsjon. Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Man tilsatte 5% vandig H₂SO₄ (50 mL) og rørte kraftig om for å indusere felning. Det dannede faste stoff ble samlet ved filtrering og vasket suksessivt med benzen, vann, metanol og CH₂Cl₂. Det faste stoff ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 179B: 1-(4-klor-3-nitrofenyl)-4-(4-nitrofenyl)butan-1,4-diol

[0642] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 179A (10,0 g, 27,6 mmol) i EtOH (220 mL) tilsatte man natriumborhydrid (2,190 g, 57,9 mmol) i flere porsjoner i løpet av 1 h. Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h, filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuu. Residuet ble løst opp i EtOAc og vasket med 1N vandig HCl. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuu for å gi tittelforbindelsen (9,29 g, 92%)

Eksempel 179C: 1-(4-tert-butylfenyl)-2-(4-klor-3-nitrofenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin

[0643] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 179B (9,29 g, 25,3 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (200 mL) ved 0°C tilsatte man trietylamin (10,53 mL, 76 mmol), fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylchlorid (4,93 mL, 63,3 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 2 h og deretter inndampet under vakuu. Det dannede faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (70 mL), 4-tert-butylanilin (40,4 mL, 253 mmol) ble tilsatt, og den dannede blanding ble omrørt ved 50°C i 1 h. Den dannede blanding ble avkjølt til ved romtemperatur og helt i iskaldt 1N vandig HCl (500 mL) for å gi en gul felning. Felningen ble samlet ved filtrering og tørket for å gi tittelforbindelsen (13,2 g).

Eksempel 179D: 4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(4-metoksybenzyl)-2-nitroanilin

[0644] Produktet fra Eksempel 179C (13,2 g, 27,5 mmol) og 4-metoksybenzylamin (18 mL, 139 mmol) ble slått sammen og omrørt ved 145°C i 1,5 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og CH₂Cl₂ ble tilsatt. Den dannede felning ble avfiltrert, og filtratet ble vasket suksessivt med 1N vandig HCl og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuu. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (5,0 g, 31%).

Eksempel 179E: 4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-N1-(4-metoksybenzyl)benzen-1,2-diamin

[0645] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 179D (2,74 g, 4,72 mmol) i EtOH (25 mL) og THF (25 mL) tilsatte man platin(IV)oksid (0,5 g, 2,2 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur under 1 atm H₂ over natten. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og vasket med metanol, og filtratet ble inndampet under vakuu. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-45% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (1,74 g, 71%).

Eksempel 179F: (2S)-tert-butyl-2-(4-(5-(3-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksamido)-4-(4-metoksybenzylamino)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0646] Til en blanding av produktet fra Eksempel 179E (1,74 g, 3,33 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (1,793 g, 8,33 mmol) og HATU (3,17 g, 8,33 mmol) i DMSO (33 mL) tilsatte man Hunigs base (1,746 mL, 10,00 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og fordelt mellom H₂O og CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuu. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (2,1 g, 69%).

Eksempel 179G: (2S)-tert-butyl-2-(4-(5-(4-amino-3-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksamido)fenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat

[0647] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 179F (1,06 g, 1,16 mmol) i CH₂Cl₂ (40 mL) og H₂O (2 mL) tilsatte man 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon (DDQ) (0,316 g, 1,393 mmol) i flere porsjoner. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 min og vasket med mettet

vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-25% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,53 g, 57%).

Eksempel 179H: (2S)-tert-butyl-2-(4-(5-(2-((S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboksylat

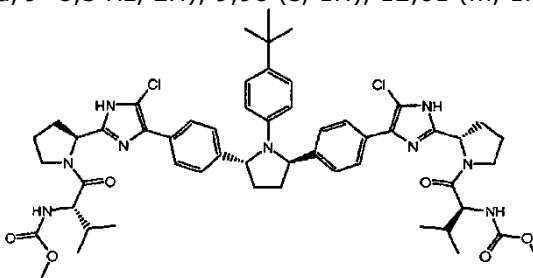
[0648] En oppløsning av produktet fra Eksempel 179G (0,526 g, 0,662 mmol) i eddiksyre (4,73 mL, 83 mmol) ble omrørt ved 65°C i 1 h. Den dannede blanding ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-2,5% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (0,23 g, 45%).

Eksempel 179I: (S)-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid og (S)-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-karboksamid

[0649] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 179H (0,302 g, 0,389 mmol) i CH₂Cl₂ (3 mL) tilsatte man TFA (2,5 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og det urensede produkt ble renset ved reversfase-HPLC (C18) ved bruk av en løsemiddelgradient av 10-100% acetonitril i H₂O (0,1% TFA). Trans-pyrrolidinisomeren ble eluert før cis-pyrrolidinisomeren. Fraksjoner som inneholdt trans-isomeren ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (83 mg, 37%).

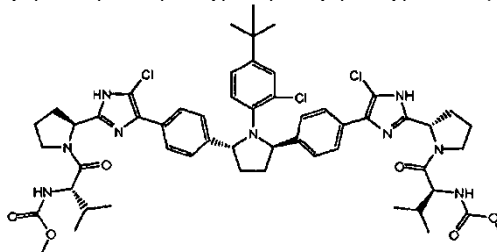
Eksempel 179J: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl}-L-prolinamid og N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl}-L-prolinamid

[0650] Til en blanding av produktet fra Eksempel 179I (83 mg, 0,144 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (63 mg, 0,361 mmol) og HATU (0,137 g, 0,361 mmol) i DMSO (1,5 mL) tilsatte man Hunigs base (0,101 mL, 0,578 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og H₂O. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-3,5% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (80 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,74-0,99 (m, 12H), 1,09 (s, 9H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,81-2,05 (m, 6H), 2,07-2,24 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 6H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,43 (dd, J=8,0, 4,9 Hz, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 5,16-5,25 (m, 1H), 5,26-5,37 (m, 1H), 6,21 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,88-6,97 (m, 2,5H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, J=5,7 Hz, 2,5H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,37 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 0,5H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 0,5H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 12,01 (m, 1H); MS m/z 891,6 (M+H)⁺.



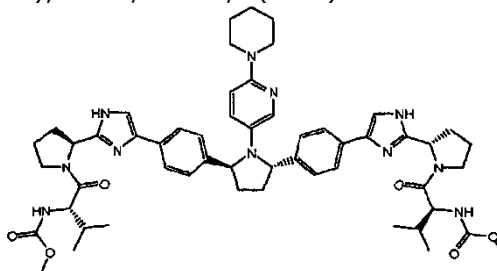
Eksempel 180: metyl-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{5-klor-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-5-klor-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

- 5 **[0651]** Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 43 (114 mg, 0,121 mmol) i CH₂Cl₂ (1,2 mL) tilsatte man N-klor-suksinimid (54 mg, 0,41 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 9 h. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble underkastet reversfase-HPLC (C18) ved bruk av en løsemiddelgradient av 40%-100% acetonitril i vann (0,1% TFA). Fraksjoner som inneholdt det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum. Residuet ble rensset på en preparativ TLC-plate under eluering med 3% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (3,5 mg, 3%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80-0,92 (m, 12H), 1,11 (s, 9H), 1,72 (d, J=5,0 Hz, 2H), 1,87-2,04 (m, 6H), 2,05-2,23 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,72-3,82 (m, 2H), 4,04 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,98 (dd, J=6,8, 3,5 Hz, 2H), 5,29 (dd, J=3,5, 2,5 Hz, 2H), 6,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,2 Hz, 4H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 4H), 12,41 (s, 2H); MS m/z 1009,1 (M+H)⁺.



- Eksempel 181: metyl-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2-klorfenyl)-5-(4-{5-klor-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl}-5-klor-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

- 20 **[0652]** Produktet fra Eksempel 43 (114 mg, 0,121 mmol) ble underkastet prosedyren beskrevet i Eksempel 180 for å gi tittelforbindelsen (4,7 mg, 4%). ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,89 (m, 12H), 1,05 (s, 9H), 1,85-1,97 (m, 10H), 2,04-2,18 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,03 (t, J=8,3 Hz, 2H), 4,95 (dd, J=7,0, 4,0 Hz, 2H), 5,53 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,49 (d, J=7,6 Hz, 4H), 12,34 (s, 2H); MS m/z 1045,1 (M+H)⁺.



- Eksempel 182: metyl-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

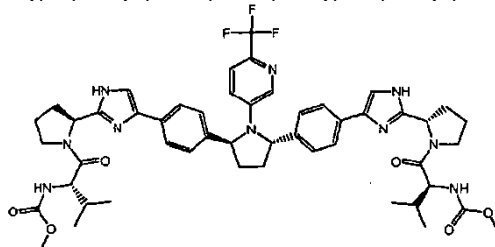
Eksempel 182A: 5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromfenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin

- 35 **[0653]** Til en suspensjon av produktet fra Eksempel 69A (0,50 g, 1,25 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (12 mL) ved 0°C tilsatte man Et₃N (0,52 mL, 3,75 mmol), fulgt av metansulfonylchlorid (0,243 mL, 3,12 mmol). Den dannede blanding ble omrørt og 0°C i 90 min og deretter inndampet

til tørrhet. Det faste stoff ble løst opp i vannfritt DMF (10 mL), og Eksempel 144C (1108 mg, 6,25 mmol) ble tilsatt. Den dannede blanding ble omrørt ved 40°C over natten, og ble fordelt mellom 0,2 N vandig HCl og EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av EtOAc og heksan for å gi tittelforbindelsen (107 mg, 16%).

Eksempel 182B: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0654] Produktet fra Eksempel 182A ble underkastet prosedyrene beskrevet i Eksemplene 42D, 42E, 42F og 42G for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80-0,94 (m, 12H), 1,24 (s, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,07-2,20 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,77 (d, J=6,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J=8,4 Hz, 2H), 5,06 (dd, J=6,7, 3,0 Hz, 2H), 5,19 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 6,56-6,63 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 4H), 7,21-7,32 (m, 4H), 7,38 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 4H), 11,69 (s, 2H); MS m/z = 968,8 (M+H)⁺.



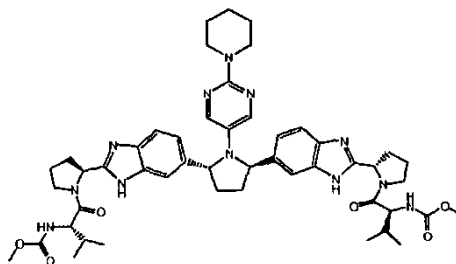
Eksempel 183: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

Eksempel 183A: 5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromfenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormetyl)pyridin

[0655] Produktet fra Eksempel 69A (1,0 g, 2,5 mmol) ble underkastet prosedyren beskrevet i Eksempel 182A, idet man brukte 6-(trifluormetyl)pyridin-3-amin i stedet for eksempel 144C, for å gi tittelforbindelsen (0,13 g, 10%).

Eksempel 183B: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-1-[6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0656] Produktet fra Eksempel 183A ble underkastet prosedyrene beskrevet i Eksemplene 42D, 42E, 42F, og 42G for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H), 1,84 (d, J=5,6 Hz, 2H), 1,96-2,10 (m, 6H), 2,11-2,20 (m, J=10,8, 5,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,76-3,91 (m, 4H), 4,10 (t, J=7,9 Hz, 2H), 5,11 (t, J=6,8 Hz, 2H), 5,56 (d, J=5,1 Hz, 2H), 6,74 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J=7,8 Hz, 4H), 7,44-7,48 (m, J=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,2 Hz, 4H), 7,76 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 14,50 (s, 2H); MS m/z 953,6 (M+H)⁺.



Eksempel 184: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

Eksempel 184A: 2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-amin

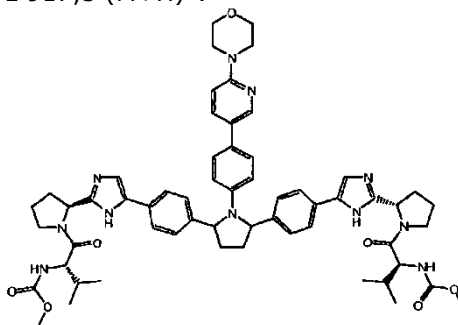
[0657] Til en suspensjon av 2-klor-5-nitropyrimidin (1,5 g, 9,40 mmol) i EtOH (15 mL) tilsatte man piperidin (2,79 mL, 28,2 mmol), og den dannede blanding ble tilbakeslutsbehandlet i 2 h. Den avkjølte blanding ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum for å gi et fast stoff (1,65 g, 84%). Det faste stoff ble plassert i en 250 mL trykkolbe av rustfritt stål og løst opp i THF (20 mL). En oppslemming av Raney-Ni 2800 i vann (1,650 g, 28,1 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h under H₂-gass ved et trykk på 30 psi. Blanding ble filtrert gjennom en nylonmembran og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,4 g, 99%).

Eksempel 184B: 5-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin

[0658] Produktet fra Eksempel 109C (1,09 g, 2,72 mmol) ble underkastet betingelsene beskrevet i Eksempel 182A, idet man brukte Eksempel 184A i stedet for eksempel 144C, for å gi tittelforbindelsen (0,59 g, 40%).

Eksempel 184C: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-1-[2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0659] Produktet fra Eksempel 184B ble underkastet prosedyrene beskrevet i Eksempelene 177B, 177C og 177D for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,71-0,91 (m, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,32-1,41 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,82 (d, J=5,1 Hz, 2H), 1,92-2,26 (m, 12H), 3,86 (s, 6H), 4,12 (t, J=8,0 Hz, 2H), 5,20 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 2H), 5,54 (d, J=6,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H); MS m/z 917,5 (M+H)⁺.



Eksempel 185: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 185A: 2,5-bis(4-bromfenyl)-1-(4-jodfenyl)pyrrolidin

[0660] Produktet fra Eksempel 42B (1,39 g, 2,499 mmol) i DMF (6,25 mL) ble behandlet med 4-jodanilin (Aldrich, 4,38 g, 19,99 mmol), varmet opp til 40-50°C i to timer, avkjølt og

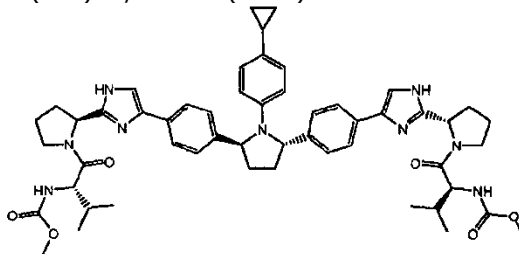
fortynnet i EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket 3 x 50 mL med 1M HCl, vann og saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en ISCO 40 g silikapatron under eluering med 0-20% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et brunt skum, som en blanding av stereoisomerer (0,96 g, 66%). MS (ESI) m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Eksempel 185B: 4-(5-(4-(2,5-bis(4-bromfenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)morfolin

[0661] Produktet fra Eksempel 185A (0,1 g, 0,171 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,050 g, 0,171 mmol), kaliumfosfat (0,028 mL, 0,343 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (1,570 mg, 1,715 μmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamant (1,504 mg, 5,14 μmol) ble slått sammen i THF (1,2 mL)/vann (0,4 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og fortynnet i EtOAc, vasket med 1M natriumbikarbonat og med saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 12 g silikapatron under eluering med 20-70% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et kremfarget pulver (91 mg, 86%). MS (ESI) m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

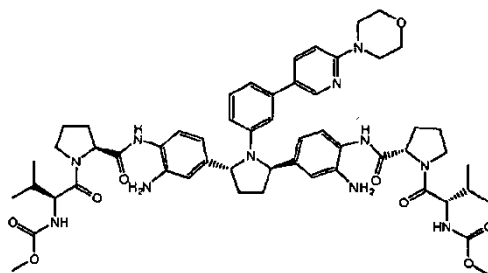
Eksempel 185C: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-5-yl}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0662] Produktet fra Eksempel 185B ble prosessert som beskrevet i Eksempel 42D, 42E, 42F og 42G for å gi tittelforbindelsen. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77-0,94 (m, 12H) 1,71-2,47(m, 16H) 3,36-3,42 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,63-3,71 (m, 4H) 3,74-3,84 (m, 3H) 4,00-4,08 (m, 1H) 4,79 (d, $J=4,23$ Hz, 1H) 5,02-5,11 (m, 2H) 5,24-5,32 (m, 1H) 6,37 (d, $J=8,89$ Hz, 1H) 6,49 (d, $J=8,78$ Hz, 1H) 6,79 (dd, $J=14,91, 8,95$ Hz, 1H) 7,12-7,78 (m, 15H) 8,23-8,31 (m, 1H) 11,64-12,11 (m, 2H). MS (ESI) m/z 1046 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Eksempel 186: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-cyklopropylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl]fenyl]-1H-imidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0663] Produktet fra Eksempel 95B ble renset ved kiral kromatografi på en Chiralpak IB-kolonne under eluering med en blanding av heksan/THF/metanol (85/10/5). Tittelforbindelsen var den andre av de 2 diastereomerer som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,35-0,42 (m, 2H) 0,65-0,73 (m, 2H) 0,80-0,92 (m, 12H) 1,58-1,65 (m, 1H) 1,67-1,71 (m, 2H) 1,87-2,02 (m, 6H) 2,07-2,17 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,70-3,85 (m, 4H) 4,05 (t, $J=8,35$ Hz, 2H) 5,06 (dd, $J=6,72, 2,82$ Hz, 2H) 5,16-5,25 (m, 2H) 6,19 (d, $J=8,67$ Hz, 2H) 6,64 (d, $J=8,57$ Hz, 2H) 7,09-7,32 (m, 6H) 7,36-7,69 (m, 6H) 11,60-12,09 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924,6 ($\text{M}+\text{H}$).



Eksempel 187: dimetyl(1-((3-((6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

5 Eksempel 187A: (2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)-1-(3-jodfenyl)pyrrolidin

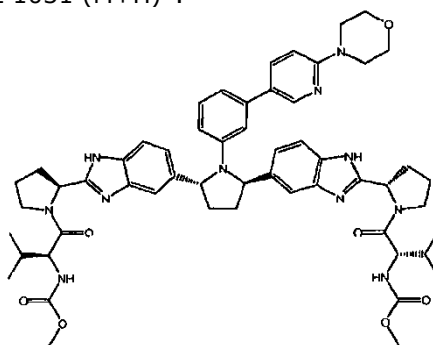
[0664] Mesylatet fra Eksempel 109C (4,17 g, 7,48 mmol) i DMF (15 ml) ble behandlet med 3-jodanilin (Aldrich, 7,2 mL, 59,8 mmol), omrørt ved omgivelsestemperaturen i 48 timer og fortynnet i EtOAc. EtOAc-sjiktet ble vasket 3 x 50 mL med 1M HCl, vann og saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 300 g silikapatron under eluering med 10-30% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som et klargult skum (2,6 g, 60%). MS (ESI) m/z 584 (M+H)⁺.

Eksempel 187B: 4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-bis(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)pyridin-2-yl)morfolin

[0665] Produktet fra Eksempel 187A (1,4 g, 2,396 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin (0,695 g, 2,396 mmol), kaliumfosfat (1,017 g, 4,79 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,022 g, 0,024 mmol) og 1,3,5,7-tetrametyl-6-fenyl-2,4,8-trioksa-6-fosfaadamant (0,021 g, 0,072 mmol) ble slått sammen i THF (18 mL)/vann (6 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter, omrørt i 6 timer, fortynnet i EtOAc, vasket med 1M natriumbikarbonat og med saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco 120 g silikapatron under eluering med 20-60% EtOAc i heksan gav tittelforbindelsen som gult glass (1,1 g, 74%). MS (ESI) m/z 620 (M+H)⁺.

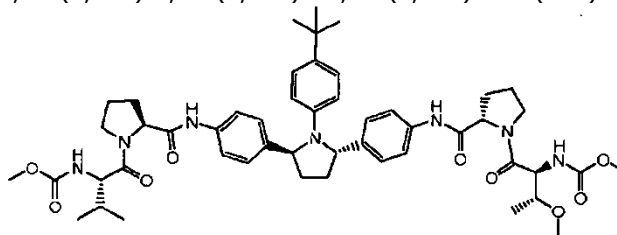
Eksempel 187C: dimetyl(1-((3-((6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2,5-diyl]bis{(2-aminobenzen-4,1-diyl)karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0666] Produktet fra Eksempel 187B (0,5 g, 0,806 mmol) ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene i Eksempelene 165C og 165D for å gi tittelforbindelsen (400 mg, 45% i to trinn). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (dd, J=11,82, 6,61 Hz, 12H) 1,35-2,22 (m, 14H) 3,36-3,46 (m, 8H) 3,52 (s, 6H) 3,56-3,86 (m, 4H) 3,97-4,43 (m, 4H) 4,85 (s, 4H) 5,09 (s, 2H) 6,25 (d, J=7,26 Hz, 1H) 6,42-6,51 (m, 3H) 6,58 (s, 2H) 6,66 (d, J=7,59 Hz, 1H) 6,81 (d, J=8,78 Hz, 1H) 6,95-7,02 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,51 (dd, J=8,73, 2,33 Hz, 1H) 8,12 (d, J=2,06 Hz, 1H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1031 (M+H)⁺.



Eksempel 188: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-{3-[6-(morfolin-4-yl)-pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0667] Produktet fra Eksempel 187C (0,4 g, 0,388 mmol) ble behandlet med eddiksyre (0,089 ml, 1,553 mmol) i toluen (7,77 ml) ved 50°C i 4 timer, avkjølt og inndampet. Residuet ble løst opp i EtOAc, vasket med 10% natriumbikarbonat og med saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-kromatografi på en Isco Gold 12 g silikapatron under eluering med 1-6% MeOH i diklormetan gav tittelforbindelsen (183 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,71-0,90 (m, 12H) 1,62-2,28 (m, 14H) 3,37-3,43 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,64-3,68 (m, 4H) 3,80 (s, 4H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,08-5,19 (m, 2H) 5,48 (s, 2H) 6,29 (d, J=8,02 Hz, 1H) 6,54-6,64 (m, 2H) 6,76 (d, J=8,89 Hz, 1H) 6,93 (d, J=4,66 Hz, 1H) 7,11 (d, J=8,13 Hz, 2H) 7,23-7,30 (m, 3H) 7,34-7,40 (m, 2H) 7,46 (s, 2H) 8,05 (s, 1H) 12,01 (s, 2H). MS (ESI) m/z 995 (M+H)⁺.



Eksempel 189: metyl-[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]karbonyl}amino)fenyl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat

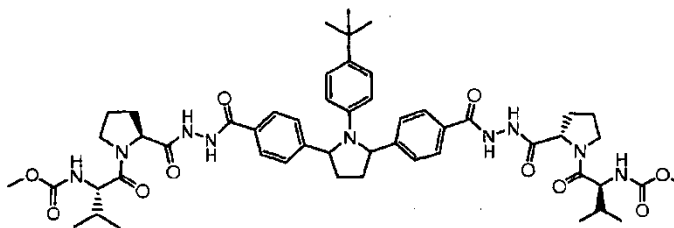
Eksempel 189A: (S)-tert-butyl-2-(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]karbonyl}amino)fenyl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-karboksylat

[0668] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 213 (33 mg, 0,052 mmol) i vannfritt DMSO (0,5 mL) tilsatte man (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (13,3 mg, 0,062 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) og Hunigs base (18 µL, 0,10 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom H₂O og EtOAc. Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-10% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (33 mg, 76%).

Eksempel 189B: metyl-[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-[4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]karbonyl}amino)fenyl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl]karbamat

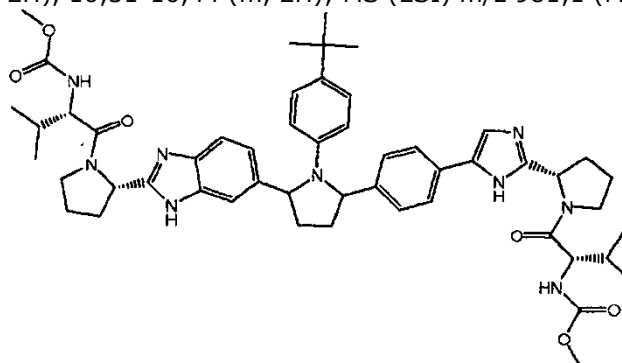
[0669] En oppløsning av produktet fra Eksempel 189A (30 mg, 0,036 mmol) i en 1:1-blanding av CH₂Cl₂:TFA (0,4 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO₃ og EtOAc (2x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum for å gi et fast stoff. Det faste stoff ble underkastet prosedyren beskrevet i Eksempel 189A (27 mg), idet man brukte (2S,3R)-3-metoksy-2-(metoksykarbonylamino)butansyre i stedet for (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre, for å gi tittelforbindelsen (17 mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85-0,97 (m, 6H), 1,08-1,19 (m, 12H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 8H), 2,08-2,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,26 (t, J=7,81 Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 2H), 5,15 (d, J=6,40 Hz, 2H), 6,17 (d, J=8,78 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,24 Hz, 4H), 7,32

(t, $J=8,84$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J=8,57$, 2,06 Hz, 4H), 9,96 (d, $J=15,51$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z 910,6 ($M+H$)⁺.



Eksempel 190: dimetyl([1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbonylhydrazin-2,1-diylkarbonyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0670] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 171B (50 mg, 0,106 mmol) og produktet fra Eksempel 37B (72 mg, 0,27 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL) tilsatte man HATU (100 mg, 0,27 mmol) og Hunigs base (56 μ L, 0,32 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 90 min og deretter fordelt mellom H₂O og EtOAc (2x). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-10% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (68 mg, 65%) som en blanding av cis- og trans-stereoisomerer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,81-0,98 (m, 12H), 1,08-1,17 (m, 9H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 6H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, $J=8,13$ Hz, 2H), 4,76-4,87 (m, 0,7H), 5,28-5,40 (m, 1,3H), 6,14-6,33 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, $J=8,02$ Hz, 5H), 7,62 (d, $J=8,35$ Hz, 1H), 7,79-7,96 (m, 4H), 9,87-9,98 (m, 2H), 10,31-10,44 (m, 2H); MS (ESI) m/z 981,1 ($M+H$)⁺.



Eksempel 191: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 191A: 1-(4-bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-dion

[0671] Sinkklorid (2,73 g, 20 mmol) ble behandlet med vannfritt benzen (10 mL) fulgt av dietylamin (1,55 mL, 15 mmol) og tert-butanol (1,4 mL, 15 mmol), og den dannede oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 1,75 time inntil alt det faste stoff hadde løst seg opp. Til den slørete suspensjonen tilsatte man 4'-klor-3'-nitroacetofenon fulgt av 2,4'-dibromacetofenon, og den dannede lysegule oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 68 timer. Den dannede tyktflytende hvite oppslemming ble behandlet med 25 mL 5% vandig svovelsyre under omrøring, den dannede oppslemming ble filtrert. Det faste stoff ble vasket med vann (50 mL), MeOH (50 mL)

og CH_2Cl_2 (50 mL), deretter tørket under vakuum ved romtemperatur i 1 time og ved 55°C i 5 time, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 3,4 g, 86%.

Eksempel 191B: 1-(4-bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diol

[0672] Produktet fra Eksempel 191A (4,62 g, 11,65 mmol) ble blandet med EtOH (100 mL), og den dannede oppslemming ble behandlet porsjonsvis i løpet av fem minutter med fast NaBH_4 (0,97 g, 25,6 mmol). Den dannede skummende oppslemming ble omrørt og varmet opp ved tilbakeløpstemperaturen i 1 time. Reaksjonen ble bedømt som fullført ifølge LC-MS. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum til et oljete residuum. Residuet ble løst opp i CH_2Cl_2 og påført på en 80 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av heksan/acetone, 90/10 til 20/80 i løpet av 32 minutter. Fraksjonene som inneholdt produktet ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, 3,14 g, 67%.

Eksempel 191C: 1-(4-bromfenyl)-4-(4-klor-3-nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat

[0673] Produktet fra Eksempel 191B (3,14 g, 7,84 mmol) ble løst opp i 70 mL CH_2Cl_2 og avkjølt i et isacetonebad til -10°C . Trietylamin (3,82 mL, 27,4 mmol) ble tilsatt dråpevis til den kalde oppløsning, fulgt av dråpevis tilsetning av metansulfonylchlorid (1,53 mL, 19,59 mmol) i 20 mL CH_2Cl_2 i løpet av 10 minutter. Den dannede klare oppløsning ble omrørt i kulden i 90 min. Reaksjonen ble bedømt som fullført ifølge LC-MS-analyse, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et lysegult fast stoff som tittelforbindelsen, (4,36 g, 100%), som ble brukt direkte i neste reaksjon.

Eksempel 191D: 2-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-klor-3-nitrofenyl)pyrrolidin

[0674] Det lysegule faste stoff som ble erholdt i Eksempel 191C (4,36 g, 7,84 mmol), ble behandlet med DMF (15 mL) fulgt av dråpevis tilsetning av 4-tert-butylanilin (12,47 mL, 78 mmol), og deretter plassert i et oljebad ved 52°C og omrørt i til sammen 12 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum til et oljete residuum. Blandingen ble fortynnet med 100 mL EtOAc og vasket med 50 mL 0,5 M HCl. Det vandige sjikt ble tilbakeekstrahert med 100 mL EtOAc. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med 10% NaHCO_3 og med 10% NaCl, tørket over vannfritt $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en rødaktig olje. Oljen ble løst opp i CH_2Cl_2 (10 mL) og påført på en 80 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av heksan/acetone, 90/10 til 30/70 i løpet av 32 minutter. Tittelforbindelsen ble isolert som en 1:1-blanding av cis- og trans-pyrrolidinisomerer, 3,13 g, 75%.

Eksempel 191E: 4-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(2,4-dimetoksybenzyl)-2-nitroanilin

[0675] Produktet fra Eksempel 191D (1,1 g, 2,14 mmol) ble behandlet med 2,4-dimetoksybenzylamin (3,22 mL, 21,41 mmol), og den dannede oppslemming ble varmet opp til 140°C (oljebad) i 1 time. Den dannede homogene, røde reaksjonsblanding ble inndampet under vakuum og etterlot seg en rød olje. Oljen ble fortynnet med 30 mL CH_2Cl_2 og filtrert fast, og filtratet ble påført på en 120 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med CH_2Cl_2 i løpet av 25 min. Fraksjonene ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket gav tittelforbindelsen som et oransje skummete fast stoff, som en blanding av stereoisomerer (1,18 g).

Eksempel 191F: 4-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-N1-(2,4-dimetoksybenzyl)benzen-1,2-diamin

[0676] Produktet fra eksempel 191E (1,18 g, 1,831 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (10 mL):EtOH (10 mL):EtOAc (10 mL), behandlet med PtO_2 (42 mg) og avgasset i 10 minutter, fulgt av innføring av H_2 (g) via en ballong. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den følgende dag ble reaksjonsblandingen filtrert og løsemidlet fjernet under vakuum, og etterlot seg et mørkegrønt skummete fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i 10 mL

CH₂Cl₂ og påført på en 40 g silikagelkolonne under eluering med en gradient av heksan/EtOAc 90/10 til 30/70 i løpet av 20 minutter. Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt skummete fast stoff som en blanding av isomerer 0,54 g, 48%.

Eksempel 191G: metyl(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,4-dimetoksybenzylamino)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0677] (S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-karboksytsyre (0,339 g, 1,245 mmol) og HOBt (0,191 g, 1,245 mmol) ble løst opp i DMF (4 mL), avkjølt i et isbad og behandlet med EDAC (0,245 g, 1,245 mmol) og N-metylmorfolin (NMM) (0,55 mL, 4,98 mmol). Den dannede oppløsning ble omrørt 5 minutter i isbadet og behandlet dråpevis med produktet fra Eksempel 191F i DMF (4 mL), og den dannede mørke blanding ble omrørt i isbadet i 1 time og deretter ved romtemperatur i 18 timer. Den følgende dag ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (50 mL), det organiske sjikt ble vasket med 10% NaHCO₃ og 10% NaCl, tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum som tittelforbindelsen, som en blanding av isomerer (0,65 g). ESI+ (m/z): 868,2.

Eksempel 191H: metyl(2S)-1-((2S)-2-(2-amino-5-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)fenylkarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0678] Produktet fra eksempel 191G (0,65 g, 0,748 mmol) ble løst opp i CH₂Cl₂ (10 mL), deretter tilsatte man konsentrert trifluorediksyre (2 mL, 26 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og residuet ble gjeninndampet to ganger fra CH₂Cl₂ og én gang fra toluen. Residuet ble løst opp i EtOAc (100 mL), vasket med 10% NaHCO₃, tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt skummete materiale som tittelforbindelsen som en blanding av isomerer (0,5 g).

Eksempel 191I: metyl(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-bromfenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0679] Produktet fra Eksempel 191H (0,5 g, 0,696 mmol) ble behandlet med eddiksyre (5 mL, 87 mmol) og varmet opp i et oljebad ved 75°C i 70 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum. Residuet ble løst opp i EtOAc (100 mL), vasket med 10% NaHCO₃ (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt skummete fast stoff. Residuet ble løst opp i 10 mL CH₂Cl₂ og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 15 minutter, og produktet ble isolert som et brunt fast stoff som en blanding av isomerer (0,31 g). ESI(m/z)+: 702,3.

Eksempel 191J: metyl(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0680] Produktet fra Eksempel 191I (0,31 g, 0,442 mmol), bis(pinakolato)dibor (0,34 g, 1,327 mmol) og kaliumacetat (0,17 g, 1,77 mmol) ble slått sammen og løst opp i toluen (5 mL), man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocendiklor palladium(II) diklormetankompleks (32 mg, 0,044 mol), og boblet N₂ gjennom reaksjonsblandingen i 5 minutter, forsegle og plasserte beholderen i et oljebad ved 95°C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc (100 mL), vasket med vann (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg en brun olje. Oljen ble løst opp i CH₂Cl₂ (10 mL) og påført på en 12 g silikagelkolonne, og kolonnen ble eluert med en

gradient av heksan:EtOAc, 50:50 til 0:100 i løpet av 18 minutter. Tittelforbindelsen ble isolert som et hvitt fast stoff som en blanding av isomerer (0,23 g).

Eksempel 191K: (2S)-tert-butyl-2-(5-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-karboksylat

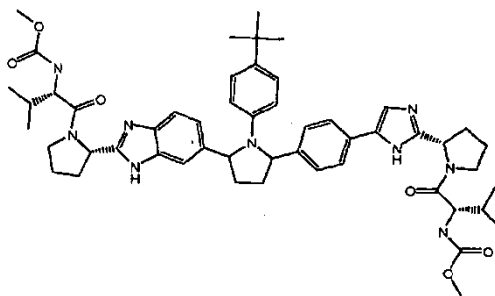
[0681] Produktet fra eksempel 191J (0,23 g, 0,308 mmol) og produktet fra Eksempel 26D (0,195 g, 0,615 mmol) ble slått sammen i et 20 mL mikrobølgerør og løst opp i toluen (1,5 mL)/etanol(1,5 mL). Til denne oppløsning tilsatte man 1M vandig natriumkarbonat 0,92 mL, 0,92 mmol) fulgt av 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium(II)diklormetan-kompleks (23 mg, 0,036 mmol), og man boblet N₂ gjennom den dannede blanding i 10 minutter, forsegle beholderen og varmet opp ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc (50 mL). Det vandige karbonatsjikt ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et skummete fast stoff. Det faste stoff ble løst opp i 10 mL CH₂Cl₂ og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 20 minutter. Tittelforbindelsen ble beholdt som et brunt fast stoff som en blanding av isomerer (0,11 g).

Eksempel 191L: (2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl)fenyl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidiniumklorid

[0682] Produktet fra eksempel 191K (0,11 g, 0,28 mmol) ble løst opp i dioksan (2 mL), og deretter tilsatte man 4N HCl/dioksan (1 mL). Det dannede faste stoff ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et brunt fast stoff som tittelforbindelsen, som en blanding av isomerer (0,092 g), som ble lagret under vakuum over natten.

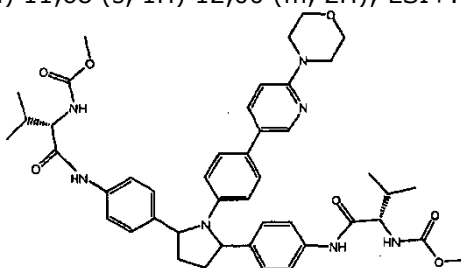
Eksempel 191M: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-pyrrolidin-2-yl}fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat og metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl}fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbammat

[0683] Produktet fra eksempel 191L (0,092 g, 0,116 mmol), (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (0,020 g, 0,116 mmol) og HOBt (0,000,018 g, 0,116 mmol) ble slått sammen i en 25 mL RB-kolbe og løst opp i DMF (1 mL). Reaksjonsblandingen ble plassert i et isbad og behandlet med EDAC (0,022 g, 0,116 mmol) og N-metylmorfolin (0,12 mL, 1,091 mmol). Den lysegule reaksjonsblanding ble omrørt i isbadet i 1 time og deretter omrørt ved romtemperatur i 9 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 mL), vasket med vann (20 mL) og 10% NaCl (20 mL), tørket over vannfritt Na₂SO₄(s) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum og etterlot seg et oljete residuum. Residuet ble løst opp i 5 mL CH₂Cl₂ og påført på en 12 g silikagelkolonne. Kolonnen ble eluert med en gradient av CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 til 95/5 i løpet av 22 minutter. Tittelforbindelsen ble isolert fra den første fraksjon som ble eluert fra kolonnen, som et hvitt fast stoff bestående av en blanding av trans-pyrrolidinisomerer, 21 mg, 19%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6H) 2,13 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (m, 4H) 4,04 (m, 4H) 5,06 (m, 2H) 5,11-5,15 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 1H) 5,32 (m, 1H) 6,25 (m, 2H) 6,86-6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2H) 7,33 (m, 6H) 7,61 (m, 2H) 11,53 (s, 1H) 11,68 (s, 1H) 12,00 (m, 2H); ESI+: 914,5.



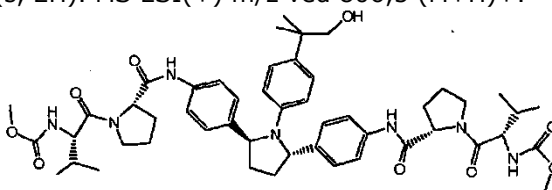
Eksempel 192: metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*R*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat og metyl-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(5-{4-[(2*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0684] Tittelforbindelsen ble isolert fra den senere fraksjon som ble eluert fra kolonnen beskrevet i Eksempel 191M, som et hvitt fast stoff, som en blanding av *cis*-pyrrolidinisomerer, 18 mg, 17%. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71-0,95 (m, 12H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6H) 2,13 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (m, 4H) 4,04 (m, 4H) 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1H) 5,11-5,15 (m, 1H) 5,18-5,26 (m, 1H) 5,32 (m, 1H) 6,25 (m, 2H) 6,86-6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2H) 7,33 (m, 6H) 7,61 (m, 2H) 11,53 (s, 1H) 11,68 (s, 1H) 12,00 (m, 2H); ESI+: 914,5.



Eksempel 193: dimetyl([(2*S*,5*S*)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis(benzen-4,1-diylimino[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat og dimetyl-([(2*R*,5*R*)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylimino[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0685] Eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-morfolin ble prosessert ved bruk av sekvensielt fremgangsmåtene fra Eksempelene 99A, 99B og 1F (idet man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (38,2 mg, 0,218 mmol) i stedet for (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylysyre). Reversfase (C₁₈)-HPLC gav tittelforbindelsen, et hvitt fast stoff, som en 1:1-blanding av *trans*-diastereomerer (40,4 mg, 50,6% utbytte). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,72 Hz, 12H) 1,67 (d, *J*=5,64 Hz, 2H) 1,92-2,04 (m, 2H) 3,37-3,41 (m, 4H) 3,53 (d, *J*=2,06 Hz, 6H) 3,67 (d, *J*=5,10 Hz, 4H) 3,94 (t, *J*=8,08 Hz, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,33 (d, *J*=8,67 Hz, 2H) 6,78 (d, *J*=8,89 Hz, 1H) 7,14-7,23 (m, 6H) 7,32 (d, *J*=8,67 Hz, 2H) 7,54 (d, *J*=7,92 Hz, 4H) 7,66 (dd, *J*=8,84, 2,55 Hz, 1H) 8,26 (d, *J*=2,49 Hz, 1H) 10,01 (s, 2H). MS ESI(+) *m/z* ved 806,5 (M+H)⁺.



Eksempel 194: dimetyl({(2S,5S)-1-[4-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})-biskarbamat)

Eksempel 194A: etyl-2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propanoat

- 5 **[0686]** I en 500 mL Morton-kolbe utstyrt for mekanisk omrøring fylte man ved romtemperatur under nitrogen etyl-2-(4-nitrofenyl)acetat (10,0 g, 55,2 mmol), vannfritt dimetylformamid (200 mL) 18-crown-6 (2,189 g, 8,28 mmol) og metyljodid (23,13 mL, 370 mmol). Kolben ble avkjølt i et isbad og natriumhydrid som en 60% mineraloljedispersjon (7,73 g, 193 mmol) ble tilsatt porsjonsvis for å holde den indre temperatur ved eller under +10°C.
- 10 Tilsetningen tok femtitre minutter. Etter fullført tilsetning fikk reaksjonsblandingen langsomt varmes opp til to romtemperatur og ble omrørt over natten. Påfølgende avkjøling i et isbad ble etterfulgt av en dråpevis tilsetning av vann (200 mL) under kraftig omrøring. Blandingen ble fordelt mellom vann (1200 mL) og etyleter (200 mL). Den vandige fase ble ekstrahert med etyleter (3x200 mL hver), og de sammenslåtte organiske faser ble vasket med vann (3x150 mL), tørket
- 15 over MgSO₄, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen i tilnærmet kvantitativt utbytte, som var tilstrekkelig rent for å brukes som isolert produkt.

Eksempel 194B: 2-metyl-2-(4-nitrofenyl)propan-1-ol

- [0687]** Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 194A (12,32 g, 55,2 mmol) i vannfritt THF (300 mL) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis via en sprøyte 1M BH₃ i
- 20 THF (200 mL) i løpet av ti og et halvt minutt. Etter fullført tilsetning ble kolben utstyrt med kondensator, og blandingen ble varmet opp under nitrogen til tilbakebøp i et oljebad i ti timer før den fikk avkjøles til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble inaktivert ved forsiktig dråpevis tilsetning av metanol (60 mL). Den dannede blanding ble inndampet til en olje, som deretter ble løst opp i etylacetat (150 mL) og behandlet med 1N HCl og fikk stå under omrøring ved
- 25 romtemperatur i én time. Den dannede organiske fase ble vasket med saltvann (4x50 mL), tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble tatt opp i toluen (25 mL) og gjeninndampet. Det oljete faste stoff ble suspendert i heksan (50 mL) og samlet ved vakuumfiltrering. Kaken ble vasket med heksan (50 mL) og deretter tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (9,55 g, 89% utbytte) som et lyst oransje fast stoff. MS (DCI+) m/z ved 213,1 (M+NH₄)⁺.

30 Eksempel 194C: 2-(4-aminofenyl)-2-metylpropan-1-ol

- [0688]** Produktet fra Eksempel 194B (0,321 g, 1,644 mmol) ble løst opp i en blanding av THF (10 mL) og etanol (2 mL). Til dette tilsatte man platin(IV)oksid (0,030 g, 0,131 mmol). Kolben ble korket med septum, og innholdet ble vakuumavgasset tre ganger. Hydrogen ble innført via en ballong, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Ytterligere 38,2 mg (0,167 mmol)
- 35 katalysator ble tilsatt i to alikvoter før en kromatografisk analyse viste at utgangsstoffet var brukt opp. Etter omrøring over natten under hydrogen ble blandingen filtrert gjennom en sand/celitt-plugg fulgt av skylning med etylacetat. Filtratet ble inndampet til tørrhet, og residuet ble rensert ved kromatografi på aminmodifisert silikagel under eluering med etylacetat-heksan startende med 8% og fremskridende til 66% etylacetat for å gi tittelforbindelsen (0,3645 g, 68% utbytte) som en klar
- 40 olje. MS (DCI+) m/z ved 183,1 (M+NH₄)⁺.

Eksempel 194D: 2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-nitrofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-2-metylpropan-1-ol

- [0689]** Produktet fra Eksempel 194C (0,595 g, 3,60 mmol) ble kombinert i DMF (3 mL) med (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenyl)butan-1,4-diyl dimetansulfonat (0,259 g, 0,530 mmol), fremstilt som beskrevet i Eksempel 37C, og det hele ble deretter varmet opp over natten under nitrogen i et
- 45 oljebad ved 50°C. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (50 mL) og vann (50 mL). Den organiske fase ble vasket med vann (3x25 mL), tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet til en

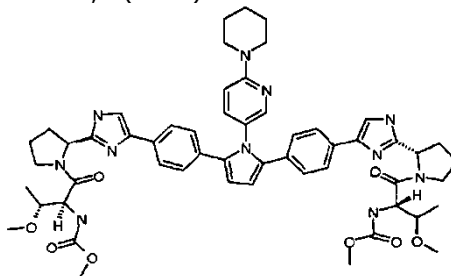
olje. Kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat-heksan gav tittelforbindelsen (0,0835 g, 34,1% utbytte) som et oransje halvfast stoff.

Eksempel 194E: 2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-aminofenyl)pyrrolidin-1-yl)fenyl)-2-metylpropan-1-ol

[0690] Produktet fra Eksempel 194D (83,5 mg, 0,181 mmol) ble omsatt som beskrevet i Eksempel 99B for å gi tittelforbindelsen i kvantitativt utbytte som et lysegult fast stoff. MS (DCI+) m/z ved 402,3 (M+H)+.

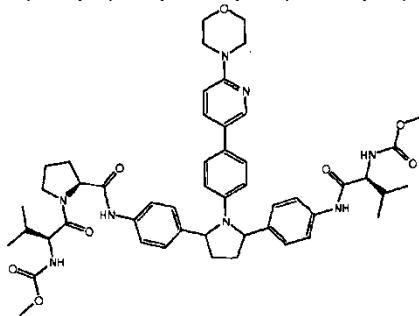
Eksempel 194F: dimetyl({(2S,5S)-1-[4-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat)

[0691] Produktet fra Eksempel 194E (73,0 mg, 0,181 mmol) ble omsatt med produktet fra Eksempel 37B (104,0 mg, 0,380 mmol) som beskrevet i Eksempel 37F. Tittelforbindelsen ble isolert etter rensing ved reversfase (C18)-HPLC, som et elfenbenshvitt fast stoff (97,4 mg, 59% utbytte). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,79-0,96 (m, 12H) 1,03 (s, 6H) 1,61 (s, 2H) 1,76-2,04 (m, 8H) 2,04-2,17 (m, 2H) 3,20 (dd, J=5,42, 1,84 Hz, 2H) 3,51 (s, 6H) 3,60 (dd, 2H) 3,78 (s, 2H) 4,01 (t, J=8,46 Hz, 2H) 4,35-4,49 (m, 3H) 5,14 (s, 2H) 6,16 (d, J=8,78 Hz, 2H) 6,89 (d, J=8,78 Hz, 2H) 7,12 (d, J=8,57 Hz, 4H) 7,29 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,48 (d, J=8,46 Hz, 4H) 9,97 (s, 2H). MS ESI(+), m/z ved 910,7 (M+H)+.

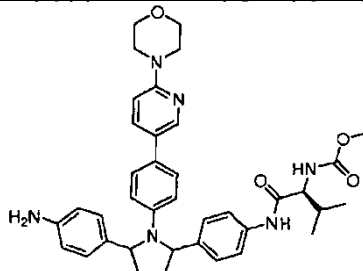


Eksempel 195: metyl-[(1S,2R)-2-metoksy-1-({(2S)-2-[4-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-1-(6-piperidin-3-yl)-1H-ylpyridin-3-yl)-1H-pyrrol-2-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl}karbonyl)propyl]karbamat

[0692] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempel 144E idet man brukte (2S,3S)-3-metoksy-2-(metoksykarbonylamino)butansyre i stedet for (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre for å gi tittelforbindelsen (280 mg, 37% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,12-11,70 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,34-7,03 (m, 7H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,54-6,41 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,27 (t, J = 7,6, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,50-3,43 (m, 4H). 3,17 (s, 6H), 2,19-1,88 (m, 10H), 1,61-1,44 (m, 6H), 1,12-0,99 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 997.



Eksempel 196: *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-*L*-prolinamid og *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-*L*-prolinamid [0693]



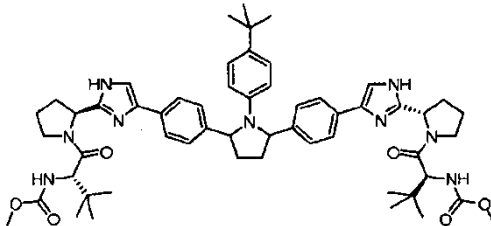
Eksempel 196A: metyl(2*S*)-1-(4-(5-(4-aminofenyl)-1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)-pyrrolidin-2-yl)fenylamino)-3-metyl-1-oksobutan-2-ylkarbamat

[0694] I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopyridin-3-yl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin (30 mg, 0,061 mmol; fremstilt fra Eksempel 86A og 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)morfolin ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksempelene 99A og 99B) og (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (11,22 mg, 0,064 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL), tilsatte HATU (26,3 mg, 0,067 mmol) og diisopropyletylamin (0,021 mL, 0,122 mmol) og rørte om den gule oppløsning ved 25°C i 30 min. Man fortynnet reaksjonsblandingen med MeOH (1 mL) og renset ved RP-C₁₈-HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C₁₈ 6 µm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient fra 95:5 0,1% TFA i H₂O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H₂O/AcCN, deretter 10 min til 100% AcCN med 20 mL/min. Rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°) til et lite volum, fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl₃ (50 mL) og mettet vandig NaHCO₃ (15 mL), og man atskilte sjiktene, tørket det organiske ekstrakt over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet det ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (14,6 mg, 37%) som en blanding av stereoisomerer. MS (ESI+) m/z 649 (M+H)⁺, 707 (M+AcCN+NH₄)⁺, 1297 (2M+H)⁺.

Eksempel 196B: *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*S*,5*S*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-*L*-prolinamid og *N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl-*N*-{4-[(2*R*,5*R*)-5-(4-{[*N*-(metoksykarbonyl)-*L*-valyl]amino}fenyl)-1-{4-[6-(morfolin-4-yl)pyridin-3-yl]fenyl}pyrrolidin-2-yl]fenyl}-*L*-prolinamid

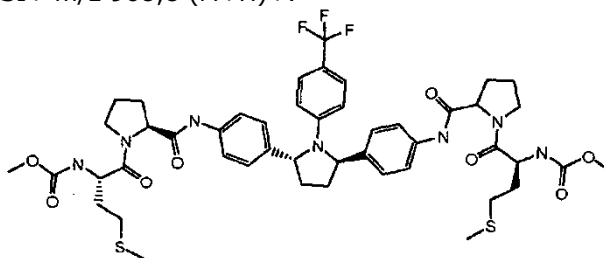
[0695] I en nitrogen-spylt 5-mL rundbunnet kolbe løste man opp produktet fra Eksempel 196A (14 mg, 0,022 mmol) i vannfritt DMSO (1 mL) og tilsatte produktet fra Eksempel 37B (6,46 mg, 0,024 mmol), HATU (9,30 mg, 0,024 mmol) og diisopropyletylamin (7,54 µL, 0,043 mmol). Man rørte om ved 25°C i 1 time, fortynnet reaksjonsblandingen med MeOH (1 mL) og renset ved RP-C₁₈-HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C₁₈ 6 µm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 min gradient fra 95:5 0,1% TFA i H₂O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H₂O/AcCN og deretter 10 min til 100% AcCN med 20 mL/min. Rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til nesten tørrhet, residuet ble tatt opp i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan og inndampet (3 ganger), og residuet ble tørket under vakuum for å gi et gult fast stoff (11 mg). TFA-saltet ble løst opp i 20% iPrOH/CHCl₃ (30 mL) og vasket grundig med mettet vandig NaHCO₃ (5 mL), den vandige fase ble ekstrahert med 20% iPrOH/CHCl₃ (20 mL), og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket over vannfritt MgSO₄, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (7 mg, 35%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,83-0,96 (m, 12H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,81-2,21 (m, 7H), 3,36-3,43 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 6H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,94 (t,

$J=8,08$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J=8,19$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J=7,86$, 4,93 Hz, 1H), 5,24 (d, $J=5,31$ Hz, 2H), 6,32 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 4H), 7,21 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 4H), 7,66 (dd, $J=7,86$, 1,14 Hz, 1H), 8,25 (d, $J=2,17$ Hz, 1H), 10,00 (d, $J=3,47$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 903 (M+H)⁺.



Eksempel 197: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-pyrrolidin-2-yl}fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat og metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-fenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0696] Produktet fra Eksempel 42F (0,228 g, 0,364 mmol) ble prosessert som i Eksempel 1H for å gi 0,035 g (10%) av tittelforbindelsen som et fast stoff som en blanding av trans-isomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,91 (d, $J=7,59$ Hz, 18H) 1,08 (s, 9H) 1,63-1,73 (m, 2H) 1,83-2,24 (m, 12H) 3,54 (s, 6H) 3,70-3,80 (m, 2H) 4,21 (d, $J=7,92$ Hz, 2H) 5,06 (dd, $J=6,99$, 3,52 Hz, 2H) 5,15-5,25 (m, 2H) 6,21 (d, $J=8,67$ Hz, 2H) 6,92 (dd, $J=8,73$, 2,44 Hz, 2H) 7,05 (d, $J=8,78$ Hz, 2H) 7,14 (dd, $J=8,24$, 3,47 Hz, 4H) 7,37 (s, 2H) 7,61 (d, $J=8,02$ Hz, 4H) 11,69 (s, 2H); MS ESI+ m/z 968,8 (M+H)⁺.



Eksempel 198: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[(1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-4-(metylsulfanyl)butanoyl]pyrrolidin-2-yl}karbonyl)amino]fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]-pyrrolidin-2-yl]fenyl]karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-4-(metylsulfanyl)-1-oksobutan-2-yl]karbamat

Eksempel 198A: (S)-2-(metoksykarbonylamino)-4-(metyltio)butansyre

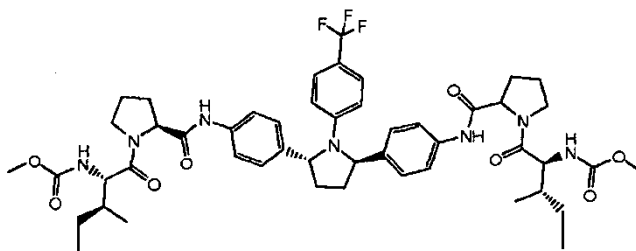
[0697] Til en oppløsning av (S)-2-amino-4-(metyltio)butansyre (1,0 g, 6,7 mmol) i dioksan ved 0°C tilsatte man NaOH (11,06 g, 22,12 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (1,04 mL, 13,4 mmol), og oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring i 2 h. Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,3 g, 6,27 mmol, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,95-2,07 (m, 1H) 2,07-2,13 (m, 3H) 2,14-2,28 (m, 1H) 2,59 (t, $J=7,4$ Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,52 (br s, 1H) 5,33 (br s, 1H).

Eksempel 198B: (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(4,1-fenylendipyrrolidin-2-karboksamid

[0698] Eksempel 38A og 4-trifluormetylanilin ble prosessert ved bruk av fremgangsmåtene fra Eksemplene 34A, 34B, 34C og 34D for å gi tittelforbindelsen.

Eksempel 198C: metyl-[(2S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[(1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-4-(metylsulfany)butanoyl]pyrrolidin-2-yl}karbonyl)amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-4-(metylsulfany)-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0699] Eksempel 198B og Eksempel 198A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten fra Eksempel 1H for å gi tittelforbindelsen, som ble renset ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 10-80% EtOAc/CH₂Cl₂ (29 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,78 (d, J=6,1 Hz, 2H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,02 (s, 6H) 2,04-2,26 (m, 4H) 2,43-2,61 (m, 8H) 3,47-3,83 (m, 4H) 3,69 (s, 6H) 4,75 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 4H) 5,15 (d, J=6,7 Hz, 2H) 5,43 (d, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,42 (d, J=8,6 Hz, 4H) 9,05 (s, 2H). MS (ESI) m/z 971 (M+H)⁺.



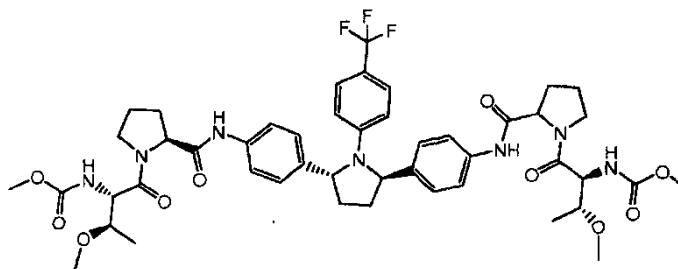
Eksempel 199: metyl-[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl}pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksopentan-2-yl]karbamat

Eksempel 199A: (2S,3S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylpentansyre

[0700] Til en oppløsning av (2S,3S)-2-amino-3-metylpentansyre (1,0 g, 7,62 mmol) i dioksan (10 mL) ved 0°C tilsatte man NaOH (12,58 g, 25,2 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (1,18 mL, 15,25 mmol). Oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur med omrøring i 2 h, fortynnet med EtOAc, vasket med 1N HCl og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,4 g, 7,4 mmol, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27-1,39 (m, 1H) 1,38-1,53 (m, 2H) 1,58-1,72 (m, 3H) 1,82-1,94 (m, 2H) 2,04 (d, J=3,8 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 4,94 (br s, 1H).

Eksempel 199B: metyl-[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylpentanoyl}pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksopentan-2-yl]karbamat

[0701] Til en oppløsning av Eksempel 198B (60 mg, 0,101 mmol) i DMSO (0,5 mL) tilsatte man Eksempel 199A (48 mg, 0,254 mmol) fulgt av HATU (96 mg, 0,254 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,089 mL, 0,507 mmol), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Det hele ble fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et urensset produkt, som ble renset ved flash-kromatografi på silikagel under eluering med 10-80% EtOAc/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (11 mg, 0,012 mmol, 12%). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,69-1,81 (m, 4H) 1,81-1,94 (m, 2H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,09-2,24 (m, 2H) 2,50 (br s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,63 (br s, 2H) 3,68 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 2H) 4,34 (t, J=8,5 Hz, 2H) 4,79 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,14 (d, J=6,6 Hz, 2H) 5,28 (d, J=9,3 Hz, 2H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J=8,4 Hz, 4H) 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,41 (d, J=8,5 Hz, 4H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 935 (M+H)⁺.



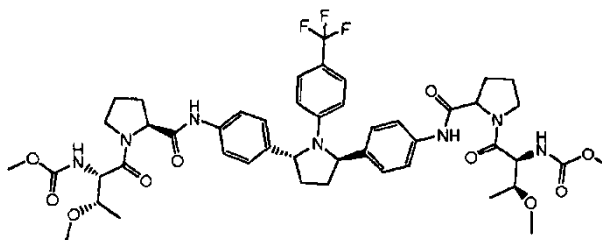
Eksempel 200: metyl-[(2S,3R)-3-metoksy-1-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-{[(1-[(2S,3R)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-1-oksobutan-2-yl]karbamat

Eksempel 200A: (2S,3R)-3-Metoksy-2-(metoksykarbonylamino)butansyre

[0702] En oppløsning av O-metyl-L-treonin (1,01 g, 7,59 mmol) i mettet bikarbonatoppløsning (93 mL) ble behandlet dråpevis med metylklorformiat (900 μ L, 1,10 g, 11,61 mmol), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble ekstrahert metyl-t-butyleter og avkjølt til 0°C. Blandingen ble justert til pH 1-2 ved tilsetning av konsentrert saltsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x), og de sammenslåtte ekstrakter ble ekstrahert med mettet natriumkloridoppløsning og tørket (Na₂SO₄). Oppløsningen ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1,31 g, 90%) som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,4 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 6,2, 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (+ESI *m/z* (rel overflod) 192 (60, M+H), 209 (100, M+NH₄).

Eksempel 200B: metyl-[(2S,3R)-3-metoksy-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3R)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0703] Eksempel 198B (60 mg, 0,101 mmol) og Eksempel 200A (48,5 mg, 0,254 mmol) ble prosessert på samme måte som i Eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (10,5 mg, 0,011 mmol, 11%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 1,78 (d, *J*=6,1 Hz, 2H) 1,94-2,16 (m, 6H) 2,40-2,57 (m, 4H) 3,36 (s, 6H) 3,66-3,84 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,64-4,72 (m, 2H) 4,81 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) 5,14 (d, *J*=6,7 Hz, 2H) 5,64 (d, *J*=7,9 Hz, 2H) 6,31 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) 7,08 (d, *J*=8,6 Hz, 4H) 7,18 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) 7,43(d, *J*=8,6 Hz, 4H) 8,85 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 939 (M+H)⁺.



Eksempel 201: metyl-[(2S,3S)-3-metoksy-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl]pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-1-oksobutan-2-yl]karbamat

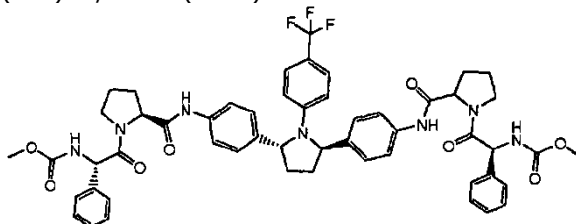
Eksempel 201A: (2S,3S)-3-Metoksy-2-(metoksykarbonylamino)butansyre

[0704] En oppløsning av allo-O-metyl-L-treonin (519 mg, 3,90 mmol) i mettet natriumbikarbonatoppløsning (47,6 mL) ble behandlet dråpevis med metylklorformiat (453 μ L, 553 mg, 5,85 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 h. Blandingen ble ekstrahert med eter, og den vandige fase ble avkjølt til 0°C og surgjort til pH 2-3 ved tilsetning av konsentrert saltsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x). De sammenslåtte organiske sjikt ble ekstrahert med mettet natriumkloridoppløsning og tørket (Na₂SO₄). Inndamping under vakuum gav tittelforbindelsen (640 mg, 86%) som en fargeløs olje. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

5,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Eksempel 201B: metyl-[(2*S*,3*S*)-3-metoksy-1-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*,3*S*)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]butanoyl}pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-1-oksobutan-2-yl]karbamat

[0705] Eksempel 198B (40 mg, 0,068 mmol) og Eksempel 201A (32,3 mg, 0,169 mmol) ble prosessert på samme måte som i Eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (22 mg, 0,023 mmol, 35%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,78 (d, $J=6,2$ Hz, 2H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,99-2,16 (m, 4H) 2,45-2,58 (m, 4H) 3,20 (s, 6H) 3,46-3,56 (m, 2H) 3,65-3,83 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,51-4,59 (m, 2H) 4,78 (d, $J=6,7$ Hz, 2H) 5,14 (d, $J=6,7$ Hz, 2H) 5,39 (d, $J=9,3$ Hz, 2H) 6,30 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 4H) 7,16 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,40 (d, $J=8,5$ Hz, 4H) 8,94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 939 ($M+H$) $^+$.



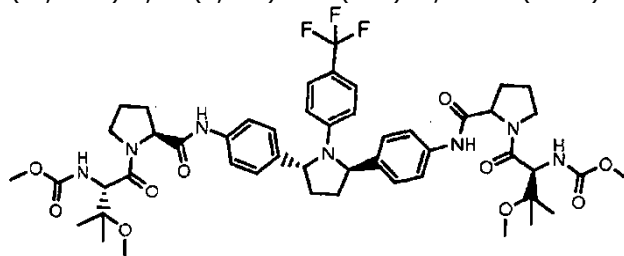
Eksempel 202: metyl-[(1*S*)-2-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-2-fenylacetyl}pyrrolidin-2-yl)karbon-yl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-2-okso-1-fenyletyl]karbamat

Eksempel 202A: (S)-2-(metoksykarbonylamino)-2-fenyleddiksyre

[0706] Til en oppløsning av (S)-2-amino-2-fenyleddiksyre (0,5 g, 3,31 mmol) i dioksan ved 0°C tilsatte man NaOH (5,46 g, 10,92 mmol) fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (0,51 mL, 6,62 mmol), og oppløsningen ble varmet opp til romtemperatur under omrøring i løpet av 1 h. Det hele ble fortynnet med EtOAc, vasket med 1N HCl og med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (0,35 g, 1,673 mmol, 51%).

Eksempel 202B: metyl-[(1*S*)-2-{(2*S*)-2-[(4-{(2*R*,5*R*)-5-(4-{[(1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-2-fenylacetyl}pyrrolidin-2-yl)karbon-yl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-2-okso-1-fenyletyl]karbamat

[0707] Eksempel 198B (40 mg, 0,068 mmol) og Eksempel 202A (35 mg, 0,169 mmol) ble prosessert på samme måte som i Eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (7,5 mg, 7,7 μmol , 11%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,76-2,05 (m, 8H) 2,43-2,58 (m, 4H) 3,18-3,29 (m, 2H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,67 (s, 6H) 4,82-4,86 (m, 2H) 5,18 (d, $J=6,9$ Hz, 2H) 5,48 (d, $J=7,7$ Hz, 2H) 5,99 (d, $J=7,7$ Hz, 2H) 6,35 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,11 (d, $J=8,5$ Hz, 4H) 7,21 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) 7,27-7,32 (m, 4H) 7,32-7,43 (m, 10H) 8,92 (s, 2H). MS (ESI) m/z 975 ($M+H$) $^+$.



Eksempel 203: metyl-[(2S)-3-metoksy-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-metoksy-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

Eksempel 203A: (S)-(tert-butoksykarbonylamino)-3-hydroksey-3-metylbutansyre

[0708] En oppløsning av (S)-2-amino-3-hydroksey-3-metylbutansyre (252 mg, 1,89 mmol) i mettet natriumbikarbonatoppløsning (6,3 mL) og tetrahydrofuran (6,3 mL) ble behandlet med di-tert-butyldikarbonat (764 mg, 3,50 mmol) fulgt av omrøring ved romtemperatur i 24 h. Blandingen ble inndampet under vakuum for å fjerne tetrahydrofuranet, og blandingen ble ekstrahert med heksan. Den vandige fase ble avkjølt til 0°C og ble surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1M sitronsyreoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket (Na₂SO₄). Inndamping under vakuum gav et gummiaktig fast stoff som inneholdt urenheter i tillegg til det ønskede produkt. Dette materiale ble løst opp i etylacetat, og blandingen ble filtrert gjennom et milliporefilter for å fjerne uoppløst materiale. Filtratet ble inndampet under vakuum, og etter at det hadde fått stå ved romtemperatur i en uke, stivnet det etter hvert for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 4,08 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). MS (-ESI *m/z* (rel overflod) 232 (100, M-H).

Eksempel 203B: (S)-2-(tert-butoksykarbonylamino)-3-metoksey-3-metylbutansyre

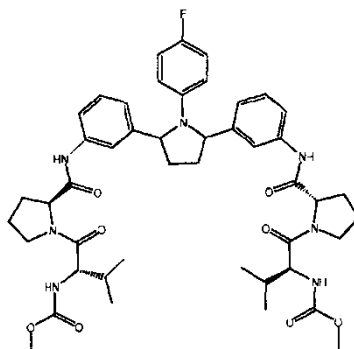
[0709] Til en oppløsning av Eksempel 203A (363 mg, 1,56 mmol) i THF (7 mL) ved 0°C tilsatte man NaH (373 mg, 9,34 mmol), og omrøringen ble fortsatt i 15 min. Jodmetan (0,78 mL, 12,45 mmol) ble tilsatt, og oppløsningen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 h. Oppløsningen ble inaktivert med H₂O, fortynnet med EtOAc, vasket med H₂O, saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet for å gi tittelforbindelsen (165 mg, 0,67 mmol, 43%). MS (ESI) *m/z* 248 (M+H)⁺.

Eksempel 203C: (S)-3-metoksey-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre

[0710] Til en oppløsning av Eksempel 203B (163 mg, 0,66 mmol) i CH₂Cl₂ (2 mL) tilsatte man trifluorediksyre (2 mL), og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, residuet ble suspendert i mettet NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc, de organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Residuet ble løst opp i dioksan (1 mL), og 1M NaOH (1,1 mL, 2,175 mmol) ble tilsatt, fulgt av en dråpevis tilsetning av metylklorformiat (0,102 mL, 1,3 mmol). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h, fortynnet med EtOAc, vasket med 1 N HCl og med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (96 mg, 0,468 mmol, 71%).

Eksempel 203D: metyl-[(2S)-3-metoksey-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-metoksey-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino}fenyl)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}fenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-yl}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl]-karbamat

[0711] Eksempel 198B (80,7 mg, 0,136 mmol) og Eksempel 203C (70 mg, 0,341 mmol) ble prosessert på samme måte som i Eksempel 199B for å gi tittelforbindelsen (62 mg, 0,064 mmol, 47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (s, 3H) 1,33 (s, 3H) 1,39 (s, 2H) 1,74-1,82 (m, 2H) 1,89 (s, 2H) 1,93-2,16 (m, 5H) 2,38-2,59 (m, 4H) 3,16-3,27 (m, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,43-3,56 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,71-3,78 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,84-3,94 (m, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,70-4,81 (m, 2H) 5,15 (d, J=6,3 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 4H) 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2H) 7,33-7,50 (m, 4H) 8,71 (s, 1H) 8,92 (s, 1H). MS (ESI *m/z* 967 (M+H)⁺.



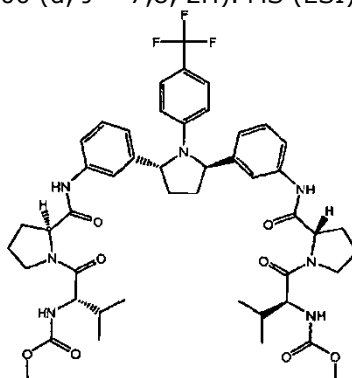
Eksempel 204: dimetyl([(2S',5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-
 5 [(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-
 [(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 204A: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)-bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat og (2S,2'S)-tert-butyl-
 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis-
 (oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

[0712] Eterfraksjonen fra opparbeidelsen i Eksempel 55F ble inndampet og rensset ved flash-kromatografi (silikagel, diklormetan/EtOAc) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av trans-diastereomerer (0,20 g, 10%). MS (ESI) m/z 742 ($M+H$)⁺.

Eksempel 204B: dimetyl([(2S,5S)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-
 15 [(2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl-
 [(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0713] Produktet fra Eksempel 204A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempelene 19D og 19E (man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre) for å gi tittelforbindelsen (60,5 mg, 22%). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,99-0,81 (m, 12H), 1,67 (dd, J = 3,4, 5,0, 3H), 2,06-1,79 (m, 8H), 2,20-2,06 (m, 5H), 3,52 (d, J = 2,3, 6H), 3,63 (q, J = 7,1, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 4,41 (dt, J = 12,8, 25,2, 2H), 5,11 (d, J = 28,1, 2H), 6,24 (dd, J = 6,0, 10,9, 2H), 6,80 (td, J = 4,2, 8,9, 2H), 6,88 (dd, J = 5,5, 6,4, 2H), 7,22 (ddd, J = 5,3, 10,4, 20,8, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8, 2H), 10,00 (d, J = 7,8, 2H). MS (ESI) m/z 856 ($M+H$)⁺.



Eksempel 205: dimetyl({(2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 205A: (1S,4S)-1,4-bis(3-nitrofenyl)butan-1,4-diol

[0714] Produktet fra Eksempel 55A ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 33 for å gi tittelforbindelsen (1,74 g, 84%). MS (DCI) m/z 350 ($M+NH_4$)⁺.

Eksempel 205B: (2R,5R)-2,5-bis(3-nitrofenyl)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin

[0715] Produktet fra Eksempel 205A og 4-aminobenzotrifluorid ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksemplene 55C og 55D for å gi tittelforbindelsen (0,27 g, 19%). MS (ESI) m/z 858 (M+H)⁺.

Eksempel 205C: 3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)dianilin

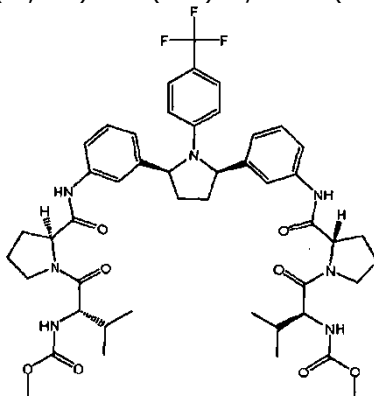
[0716] Produktet fra Eksempel 205B ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 55E. Tittelforbindelsen ble isolert ved flash-kromatografi (silikagel, metanol/diklormetan). MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺, 396 (M-H)⁺.

Eksempel 205D: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-((3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(3,1-fenylene))bis(azandiyl)bis(oksometylen)dipyrrolidin-1-karboksylat

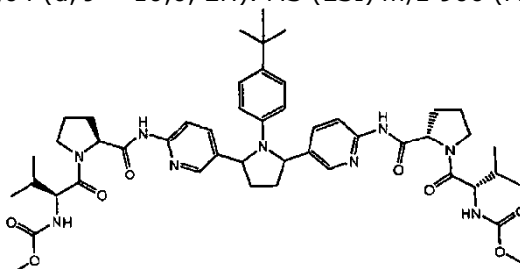
[0717] Produktet fra Eksempel 205C ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 19C idet man erstattet DMF med diklormetan for å gi tittelforbindelsen (0,36 g, 77%). MS (ESI) m/z 792 (M+H)⁺.

Eksempel 205E: dimetyl({(2R,5R)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0718] Produktet fra Eksempel 205D ble prosessert ved bruk av fremgangsmåten beskrevet i Eksemplene 19D og 19E (man brukte (S)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre og erstattet HATU med HOBT og EDC) for å gi tittelforbindelsen (13,5 mg, 3%). ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1,08-0,89 (m, 12H), 1,88-1,73 (m, 2H), 2,32-1,93 (m, 10H), 2,62 (t, J = 6,9, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,77-3,67 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,0, 2H), 4,56-4,45 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,5, 2H), 6,42 (d, J = 8,8, 2H), 6,98 (d, J = 7,6, 2H), 7,17 (d, J = 7,4, 2H), 7,27 (t, J = 7,8, 2H), 7,52-7,37 (m, 4H). MS (ESI) m/z 906 (M+H)⁺, 904 (M-H)⁺.

Eksempel 206: dimetyl({(2R,5S)-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl}bis{benzen-3,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0719] Produktet for eksempel 206 ble isolert ved rensning av Eksempel 205E (12,5 mg, 3%). ¹H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,90 (dt, J = 6,2, 10,3, 12H), 2,23-1,73 (m, 12H), 2,47-2,39 (m, 6H), 3,52 (d, J = 3,3, 4H), 3,89-3,73 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 4,44 (dd, J = 4,9, 7,8, 2H), 4,83 (t, J = 5,5, 2H), 6,50 (d, J = 8,7, 2H), 7,36-7,15 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,7, 2H), 7,73-7,57 (m, 4H), 10,04 (d, J = 10,0, 2H). MS (ESI) m/z 906 (M+H)⁺, 904 (M-H)⁺.



Eksempel 207: dimetyl([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-([(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

Eksempel 207A: 1,4-bis(6-klorpyridin-3-yl)butan-1,4-dion

[0720] Sinkklorid (3,04 g, 22,82 mmol), *tert*-butylalkohol (1,576 mL, 16,71 mmol) og dietylamin (1,731 mL, 16,71 mmol) ble slått sammen i benzen (12 mL). Den dannede oppslemming ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer inntil alt det faste stoffet hadde løst seg opp. Til denne oppslemming tilsatte man 1-(6-klorpyridin-3-yl)etanon (2,60 g, 16,71 mmol; litteraturhenvisning: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092), fulgt av 2-brom-1-(6-klorpyridin-3-yl)etanon (2,61 g, 11,14 mmol; litteraturhenvisning: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092). Den dannede klare gule oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 88 timer. Den tyktflytende reaksjonsblanding ble behandlet med 5% H₂SO₄ (10 mL), omrørt i 30 minutter, filtrert og tørket for å gi tittelforbindelsen (2,91 g, 85%) som et fast stoff.

Eksempel 207B: 1,4-bis(6-klorpyridin-3-yl)butan-1,4-diol

[0721] Produktet fra Eksempel 207A (2,90 g, 9,38 mmol) og natriumborhydrid (0,745 g, 19,70 mmol) ble slått sammen i etanol (94 mL) ved 0°C. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og omrørt i 6 timer. Løsemidlet ble inndampet, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med vann og med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet for å gi tittelforbindelsen (2,62 g, 89%).

Eksempel 207C: 1,4-bis(6-klorpyridin-3-yl)butan-1,4-dioldimetansulfonat

[0722] Produktet fra Eksempel 207B (2,23 g, 7,12 mmol) og trietylamin (2,98 mL, 21,36 mmol) ble slått sammen i diklormetan (50 mL). Blandingen ble avkjølt til -20°C, og metansulfonyl-klorid (1,383 mL, 17,80 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlet ble inndampet for å gi tittelproduktet (ca. 3,34 g), som ble brukt direkte i neste omsetning.

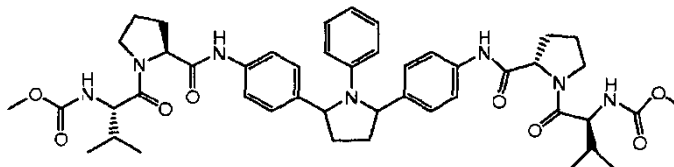
Eksempel 207D: 5,5'-(1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-klorpyridin)

[0723] Produktet fra Eksempel 207C (3,34 g, 7,12 mmol) og 4-*tert*-butylanilin (6,38 g, 42,7 mmol) ble slått sammen i DMF (20 mL). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 1M HCl. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann to ganger, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med etylacetat/heksan (5% til 30%) for å gi tittelforbindelsen (2,95 g, 97%) som et gult fast stoff som en blanding av stereoisomerer.

Eksempel 207E: dimetyl([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat og dimetyl-([(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{pyridin-5,2-diylkarbamoyl(2*S*)pyrrolidin-2,1-diyl[(2*S*)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

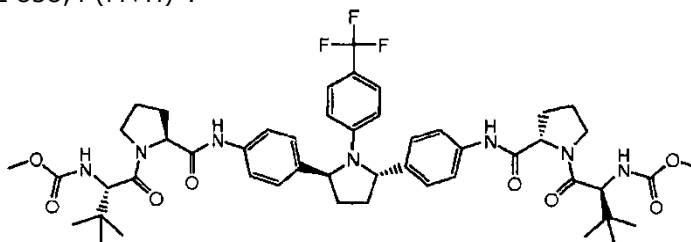
[0724] Produktet fra Eksempel 207D (0,171 g, 0,40 mmol), produktet fra Eksempel 116C (0,326 g, 1,200 mmol), cesiumkarbonat (0,365 g, 1,120 mmol), tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) (0,022 g, 0,024 mmol) og (9,9-dimetyl-9H-ksanten-4,5-diyl)bis(difenylfosfin) (0,042 g, 0,072 mmol) ble slått sammen i dioksan (4 mL). Blandingen ble spylt med nitrogen i 15 minutter og omrørt ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket med natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi på silikagel under eluering med metanol/diklormetan (1% til 4%) for å gi tittelforbindelsen (5 mg, 1%) som en blanding av *trans*-diastereomerer. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (t, J=6,41 Hz, 6H) 0,92 (t, J=7,32 Hz,

6H) 1,12 (s, 9H) 1,68-1,75 (m, 2H) 1,81-1,99 (m, 8H) 2,07-2,18 (m, 2H) 2,50-2,53 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 3,57-3,64 (m, 2H) 3,78-3,86 (m, 2H) 3,98-4,03 (m, 2H) 4,55-4,63 (m, 2H) 5,27 (d, $J=6,26$ Hz, 2H) 6,18-6,27 (m, 2H) 6,99 (dd, $J=8,77$, 1,60 Hz, 2H) 7,28-7,37 (m, 2H) 7,59 (dd, $J=8,62$, 2,06 Hz, 2H) 7,96 (d, $J=8,39$ Hz, 2H) 8,12-8,20 (m, 2H) 10,53 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 896,6 (M+H)+.



Eksempel 208: dimetyl(1-phenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat og dimetyl(1-phenylpyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

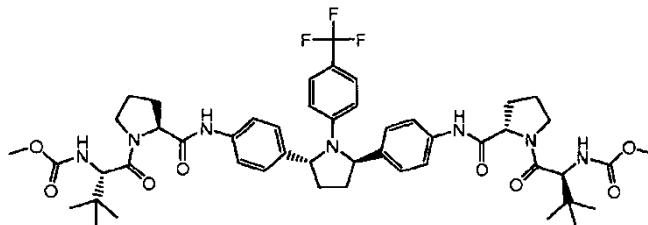
[0725] Tittelforbindelsen ble isolert fra Eksempel 85C som et ytterligere produkt. ^1H NMR (TFA-salt) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,83-0,88 (m, 6H), 0,88-0,94 (m, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,79-2,02 (m, 8H), 2,06-2,18 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 4,01 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,38-4,43 (m, 2H), 5,16 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 6,23 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,39 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,09-7,14 (m, 4H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 9,97 (s, 2H); MS m/z 838,4 (M+H)+.



Eksempel 209: dimetyl(1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0726] Produktet fra Eksempel 23C ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med 40% 2-PrOH:EtOH (1:1)/60% heksan.

Tittelforbindelsen var den første av 2 komponenter som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,97 (s, 18H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 4,21 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 4,38-4,48 (m, 2H), 5,27 (d, $J=6,51$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 7,25 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 10,02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 951,6 (M+H)+.

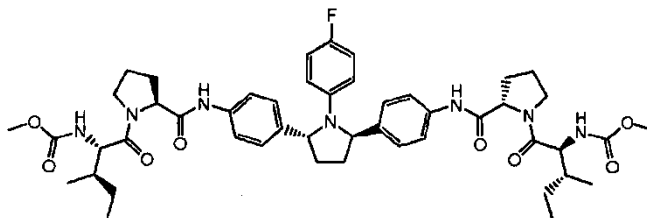


Eksempel 210: dimetyl(1-[4-(trifluormetyl)fenyl]pyrrolidin-2,5-diyl)bis(benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

[0727] Produktet fra Eksempel 23C ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med 40% 2-PrOH:EtOH (1:1)/60% heksan.

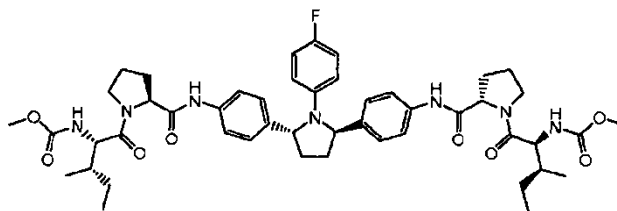
Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,96 (s, 18H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 2H),

3,54 (s, 6H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 4,20 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 4,38-4,47 (m, 2H), 5,28 (d, $J=6,18$ Hz, 2H), 6,36 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=8,89$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 7,25 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 10,03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 951,4 (M+H)⁺.



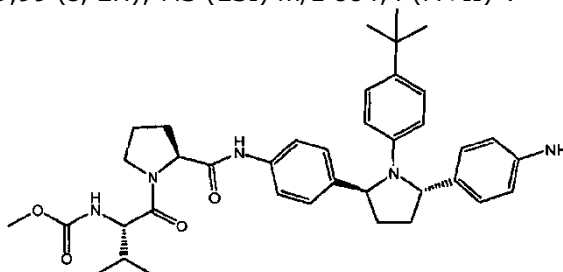
Eksempel 211: dimetyl(1-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S,3R)-3-metyl-1-oksopentan-1,2-diyl])biskarbamat

[0728] Produktet fra Eksempel 25 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med 50% 2-PrOH:EtOH (1:1)/50% heksan. Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,92 (m, 12H), 1,05-1,19 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,69-1,96 (m, 6H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,42 (dd, $J=7,81$, 5,20 Hz, 2H), 5,16 (d, $J=6,29$ Hz, 2H), 6,20 (dd, $J=9,22$, 4,45 Hz, 2H), 6,77 (t, $J=8,95$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=8,46$ Hz, 4H), 7,49 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 9,97 (s, 2H); MS (ESI) m/z 884,4 (M+H)⁺.



Eksempel 212: dimetyl(1-((2R,5R)-1-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl}[(2S,3S)-3-metyl-1-oksopentan-1,2-diyl])biskarbamat

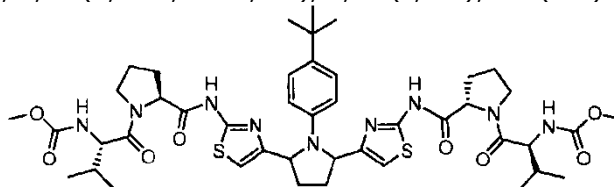
[0729] Produktet fra Eksempel 24 ble separert ved kiral kromatografi på en Chiralpak AD-H-semi-prep-kolonne under eluering med 50% 2-PrOH:EtOH (1:1)/50% heksan. Tittelforbindelsen var den andre av 2 komponenter som ble eluert. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80 (t, $J=7,37$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J=6,72$ Hz, 6H), 1,02-1,18 (m, 2H), 1,41-1,59 (m, 2H), 1,59-1,75 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,74-3,89 (m, 2H), 4,07 (t, $J=8,95$ Hz, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 5,16 (d, $J=6,18$ Hz, 2H), 6,20 (dd, $J=9,22$, 4,45 Hz, 2H), 6,78 (t, $J=8,95$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=8,46$ Hz, 4H), 7,35 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,57$ Hz, 4H), 9,99 (s, 2H); MS (ESI) m/z 884,4 (M+II)⁺.



Eksempel 213: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-[4-[(2S,5S)-5-(4-aminofenyl)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2-yl]fenyl]-L-prolinamid

[0730] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 37B (17,7 mg, 0,065 mmol) og produktet fra Eksempel 37E (50 mg, 0,130 mmol) i vannfritt DMSO (1,3 mL) tilsatte man HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) og Hunigs ase (0,015 mL, 0,084 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og ble deretter fordelt mellom H₂O (5 mL) og EtOAc (3 x 5 mL). De

sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Det urensede produkt ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-5% MeOH i CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (20 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J=6,72 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,72 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,79-2,06 (m, 4H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 1H), 4,02 (t, J=8,51 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=8,08, 4,83 Hz, 1H), 4,83-4,94 (m, 2H), 5,02 (d, J=7,16 Hz, 0,5H), 5,08 (d, J=7,59 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J=8,78 Hz, 2H), 6,48 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,89 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,57 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,35 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,57 Hz, 2H), 9,97 (s, 1H); MS (ESI) m/z 640,3 (M+H)⁺.



Eksempel 214: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl)bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl)bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

Eksempel 214A: diety1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylat

[0731] En oppløsning av diety1-meso-2,5-dibromadipat (2,0 g, 5,55 mmol) og 4-tert-bulylanilin (3,32 g, 22,22 mmol) i dimetoksyetan (12 mL) ble omrørt ved tilbakeløpstemperaturen i 10 h. Den avkjølte blanding ble fordelt mellom EtOAc (100 mL) og 1N vandig HCl (2x100 mL), og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Det urensede produkt ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-20% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen som en olje (1,95 g, quant.). ¹H NMR viste en 3:2-blanding av cis:trans-pyrrolidinisomerer.

Eksempel 214B: 1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylsyre

[0732] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 214A (1,95 g, 5,61 mmol) i MeOH (50 mL) tilsatte man en oppløsning av NaOH (0,95 g, 23,8 mmol) i H₂O (10 mL). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble inndampet under vakuum til ca. 10 mL og ble helt i 1N HCl (50 mL). Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lyst oransje fast stoff (1,42 g, 87%) som en blanding av stereoisomerer.

Eksempel 214C: trans-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-dikarboksylsyre

[0733] Produktet fra Eksempel 214B ble underkastet kolonnekromatografi på C18-silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 10-60% acetonitril i H₂O (0,1% TFA). Tittelforbindelsen var den første av 2 hovedkomponenter som ble eluert.

Eksempel 214D: 1,1'-(trans-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(2-diazoetanon)

[0734] Til en oppløsning av produktet fra Eksempel 214C (0,963 g, 3,31 mmol) i tørt CH₂Cl₂ (20 mL) ved 0°C tilsatte man oksalyklorid (1,157 mL, 13,22 mmol), fulgt av 2-3 dråper DMF, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min inntil man ikke lenger observerte noen bobling. Den avkjølte blanding ble inndampet med tørt N₂, og residuet ble løst opp i tørt CH₂Cl₂ (10 mL). Til oppløsningen ved 0°C tilsatte man en oppløsning av diazometan i Et₂O (~0,6 M, 20 mL), og den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 1h. Blandingen ble inndampet

under vakuum, og det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-100% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,54 g, 48%).

Eksempel 214E: 4,4'-(trans-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)diazol-2-amin

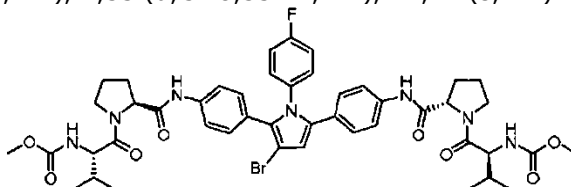
[0735] En oppløsning av produktet fra Eksempel 214D (0,50 g, 1,47 mmol) i Et₂O (10 mL) ble behandlet dråpevis med 48% vandig hydrogenbromid (0,500 mL, 4,42 mmol). Den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Vann (1 mL) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med Et₂O (3 x 10 mL). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i EtOH (15 mL). Til den dannede oppløsning tilsatte man tiourea (0,45 g, 5,89 mmol), og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og deretter inndampet til ca. 1 mL. Vann (10 mL) ble tilsatt, og pH ble nøytralisert ved bruk av mettet vandig NaHCO₃. Det dannede faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (0,455 g, 77%).

Eksempel 214F: (2S,2'S)-tert-butyl-2,2'-(4,4'-(trans-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))dipyrrolidin-1-karboksylat

[0736] En blanding av produktet fra Eksempel 214E (0,2 g, 0,501 mmol), (S)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-karboksylsyre (0,431 g, 2,002 mmol) og N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diaminhydroklorid (1,151 g, 6,01 mmol) i DMF (4 mL) og pyridin (4 mL) ble omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingens ble fordelt mellom 1N vandig HCl og EtOAc (3x), og de sammenslåtte organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄. Tørkemidlet ble avfiltrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Det urensede produkt ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved bruk av en løsemiddelgradient av 0-100% EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (0,28 g, 71%) som en blanding av trans-diastereomerer.

Eksempel 214G: dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat og dimetyl(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl)bis(tiazol-4,2-diyl)bis(azandiyl)bis(oksometylen))bis(pyrrolidin-2,1-diyl))bis(3-metyl-1-oksobutan-2,1-diyl)dikarbamat

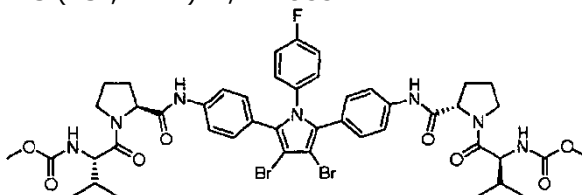
[0737] En oppløsning av produktet fra Eksempel 214F ble omrørt i 2N HCl i dioksan (0,4 mL) i 1 h og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble underkastet prosedyren beskrevet i Eksempel 10 for å gi tittelforbindelsen som blanding av trans-diastereomerer. ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80-0,97 (m, 14H), 1,12-1,16 (m, 9H), 1,69-2,06 (m, 8H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 6H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,77-3,91 (m, 2H), 3,95-4,06 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, J=7,16 Hz, 1H), 5,08-5,17 (m, 2H), 6,31 (t, J=8,24 Hz, 2H), 6,70 (d, J=21,04 Hz, 2H), 7,02 (dd, J=8,67, 6,40 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,35 Hz, 2H), 12,24 (s, 2H).



Eksempel 215: dimetyl([3-brom-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diylkarbamoyl(2,S)pyrrolidine-2,1-diyl[(2S)-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl]})biskarbamat

[0738] Til en suspensjon av produktet fra Eksempel 51 (455 mg, 0,534 mmol) i CH₂Cl₂ (2,7 mL) tilsatte man en blanding av 1-brompyrrolidin-2,5-dion (95 mg, 0,534 mmol) i CH₂Cl₂ (2,7 mL). Blandingens ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter inndampet under redusert trykk og triturerert med dietyleter for å gi en blanding av forbindelser, som ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient av 60-100% MeOH i 1 mM ammoniumacetat for å gi tittelforbindelsen (84 mg, 17% utbytte). ¹H NMR (fri base) (400 MHz,

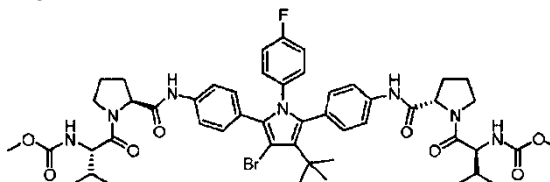
DMSO-D₆) δ 10,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7, 2H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,30 (d, J = 7,7, 2H), 7,15-7,03 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,7, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,01 (t, J = 7,7, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 8H), 0,97-0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 933.



Eksempel 216: dimetyl([3,4-dibrom-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrrol-2,5-diyl]bis{benzen-4,1-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl])biskarbamat

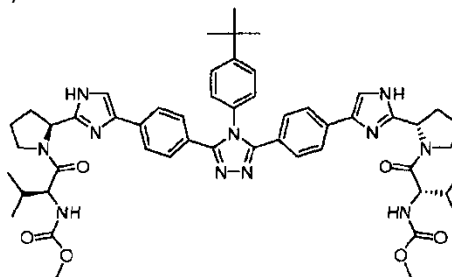
[0739] Tittelforbindelsen ble dannet som et ytterligere produkt i Eksempel 215.

Blandingen av produkter ble underkastet reversfase-HPLC-rensing under eluering med en gradient av 60-100% MeOH i 10 mM ammoniumacetat for å gi tittelforbindelsen (125 mg, 23% utbytte). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,08 (bs, 2H), 7,47 (d, J = 8,7, 4H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 8H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,01 (t, J = 8,4, 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,21-2,05 (m, 2H), 2,05-1,78 (m, 8H), 0,91 (d, J = 6,7, 6H), 0,86 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1011.



Eksempel 217

[0740] Tittelforbindelsen ble dannet som et biprodukt i Eksempel 215. Blandingen av produkter ble underkastet rensing ved reversfase-HPLC under eluering med en gradient av 60-100% MeOH i 10 mM ammoniumacetat for å gi tittelforbindelsen (61 mg, 12% utbytte). ¹H NMR (fri base) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,00 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,38 (d, J = 8,9, 2H), 7,29 (d, J = 6,6, 2H), 7,14 (d, J = 7,3, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,89 (t, J = 8,7, 2H), 4,37 (dd, J = 4,9, 7,4, 2H), 4,00 (t, J = 8,4, 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (dd, J = 2,1, 6,6, 6H), 0,86 (d, J = 6,4, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 989.



Eksempel 218: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenyl)-1H-imidazol-2-yl]pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamamat

Eksempel 218A: 4-brom-N'-(4-brombenzoyl)benzoylhydrazid

[0741] Man løste opp ekvimolare mengder av 4-brombenzohydrazid (1,097 g, 5 mmol) og 4-brombenzoylchlorid (1,120 g, 5 mmol) i vannfritt pyridin (25 mL) under nitrogen og varmet opp til tilbakeløpstemperaturen (oljebad 135°C) i 6 timer. Man kjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, helte blandingen i absolutt EtOH (100 mL) og avkjølte i en fryser over natten for å gi hvite krystaller. Man samlet de faste stoffer ved vakuumsfiltrering, vasket de faste stoffer med

absolutt EtOH (2 x 5 mL) og tørket dem under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (953 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,75 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 7,86 (d, *J*=8,46 Hz, 4H), 10,63 (s, 2H); MS (ESI-) *m/z* 395/397/399 (M-H)⁻ med to brom.

Eksempel 218B: 3,5-bis(4-bromfenyl)-4-(4-*tert*-butylfenyl)-4*H*-1,2,4-triazol

5 **[0742]** I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe, utstyrt med septum og spylt med nitrogen, løste man opp 4-*tert*-butylanilin (450 mg, 3,01 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (1,5 mL), og oppløsningen ble avkjølt til 0°C. En oppløsning av fosforoksyklorid (0,047 mL, 0,502 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (0,5 mL) ble langsomt tilsatt dråpevis fra en gasstett sprøyte. Etter fullført tilsetning fjernet man kjølebadet og rørte om ved romtemperatur i 1 time for å danne
10 fosforyltriamidet *in situ* (reaksjonsblandingen ble progressivt mer sløret). Deretter tilsatte man produktet fra Eksempel 218A (200 mg, 0,502 mmol), erstattet septumen med en en
tilbakeleppskondensater og varmet opp reaksjonsblandingen i et oljebad ved 200°C i 4 timer. Den lysebrune oppløsning ble avkjølt til romtemperatur, plasserte den deretter i en fryser i 3 dager og samlet et elfenbenshvitt fast stoff (20 mg, 4-brom-*N*-(4-*tert*-butylfenyl)benzamid-biprodukt) ved
15 vakuumfiltrering. Filtratet ble behandlet med heksan (~50 mL), og den slørete oppløsning ble avkjølt i en fryser i 30 min. Man samlet et elfenbenshvitt fast stoff (73 mg) ved vakuumfiltrering og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til en oppløsning av produktet i 1,2-diklorbenzen. Sistnevnte ble rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm leie, gradient av CH₂Cl₂, 20% EtOAc/CH₂Cl₂ og 30% EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et flokete hvitt fast stoff
20 (154 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (s, 9H), 7,06 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 7,43 (d, *J*=8,57 Hz, 4H), 7,46 (d, *J*=8,57 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 510/512/514 (M+H)⁺ med to brom.

Eksempel 218C: 4-(4-*tert*-butylfenyl)-3,5-bis((4(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol

25 **[0743]** Man fylte en ovnstørket 25-mL rundbunnet kolbe, spylt med nitrogen, med produktet fra Eksempel 218B (144,2 mg, 0,282 mmol), bis(pinacolato)dibor (215 mg, 0,846 mmol), kaliumacetat (90 mg, 0,917 mmol) og vannfritt dioksan (1,5 mL). Man spylte blandingen med nitrogen i 30 min, tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)dikloriddiklormetan-kompleks (23,03 mg, 0,028 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, erstattet gummiseptumen
30 med en glasskork og varmet opp i et oljebad (85°C) i 2 timer. Man kjølte av reaksjonsblandingen til romtemperatur, vakuumfiltrerte gjennom et lite leie av celitt 545, vasket katalysatoren grundig med CH₂Cl₂ og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til en mørkebrun olje. Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi et mørkebeige fast stoff (230 mg). Man rensset igjen ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, 3% MeOH/CH₂Cl₂) under eluering med for å gi tittelforbindelsen som et beige
35 fast stoff (171 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (s, 9H), 1,33 (s, 24H), 7,06 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 7,38-7,47 (m, 6H), 7,71 (d, *J*=7,92 Hz, 4H); MS (ESI+) *m/z* 606 (M+H)⁺, 1211 (2M+H)⁺.

Eksempel 218D: (2*S*,2'*S*)-*tert*-butyl-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-*tert*-butylfenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3,5-diyl)bis(4,1-fenyl))bis(1*H*-imidazol-4,2-diyl))dipyrrolidin-1-karboksylat

40 **[0744]** Man fylte et nitrogen-spylt mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) med produktet fra Eksempel 218C (171 mg, 0,282 mmol), produktet fra Eksempel 26D (223 mg, 0,706 mmol) og en blanding av absolutt EtOH (1,5 mL) og toluen (1,5 mL), tilsatte deretter 1M vandig natriumkarbonat (0,706 mL, 0,706 mmol) og spylte blandingen med nitrogen i 20 min. Man tilsatte
45 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetan-kompleks (23,07 mg, 0,028 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, forsegleet røret med en krympekappe av aluminium og varmet opp i en mikrobølgereaktor (Personal Chemistry Emrys Creator) med omrøring ved 100°C i

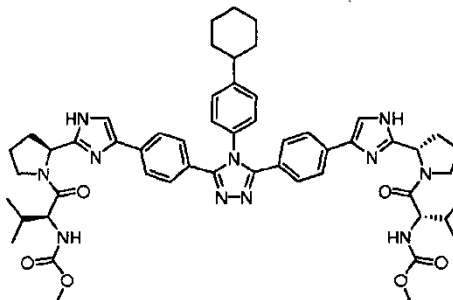
1 time. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet reaksjonsblandingen i EtOAc (75 mL), vasket med H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et gult fast stoff (330 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm, gradient av 4%, 6%, 8% og 10% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et lysegult fast stoff (135 mg, 58%). MS (ESI+) m/z 824 (M+H)⁺.

Eksempel 218E: 4-(4-*tert*-butylfenyl)-3,5-bis(4-(2-((*S*)-pyrrolidin-2-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)-fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol

[0745] Man løste opp produktet fra Eksempel 218D (131,5 mg, 0,160 mmol) i vannfritt CH₂Cl₂ (2 mL) under nitrogen, tilsatte trifluoreddiksyre (1 mL, 12,85 mmol) og omrørte ved 25°C i 30 min. Man fjernet løsemidlet ved rotasjonsfordampning, tok opp residuet i 20% iPrOH/CHCl₃ (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO₃ (10 mL), ekstraherte den vandige fase med 20% iPrOH/CHCl₃ (2 x 25 mL), tørket de sammenslåtte organiske ekstrakter over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning. Man tok opp residuet i 1:5 vol/vol CH₂Cl₂/heksan og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff (114 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,30 (s, 9H), 1,66-1,94 (m, 6H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,80-3,07 (m, 4H), 3,70-3,86 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,34 (d, *J*=4,01 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=8,08 Hz, 6H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,68 (d, *J*=8,35 Hz, 4H), 11,90 (s, 2H); MS (ESI+) 624 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 622 (M-H)⁻.

Eksempel 218F: (metyl-{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butylfenyl)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}fenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl}-1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbam

[0746] I en ovnstørket 5-mL rundbunnet kolbe spylt med nitrogen løste man opp produktet fra Eksempel 218E (50 mg, 0,080 mmol) i vannfritt DMF (1 mL) og avkjølte til 0°C. Man tilsatte sekvensielt (*S*)-2-(metoksykarbonylamino)-3-metylbutansyre (29,5 mg, 0,168 mmol), HOBt-hydrat (27,6 mg, 0,180 mmol), EDAC (35,3 mg, 0,180 mmol) og *N*-metylmorfolin (0,035 mL, 0,321 mmol). Man rørte om oppløsningen ved 25°C i 15 timer. Man fortynnet reaksjonsblandingen i EtOAc (50 mL), vasket med mettet vandig NaHCO₃ (25 mL), H₂O (3 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet den ved rotasjonsfordampning til et elfenbenshvitt fast stoff (72 mg). Man rensset ved flash-kromatografi (silikagel, Alltech Extract-Clean 10g-kolonne, gradient av 6% til 8% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (49 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 0,86 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,79-2,01 (m, 5H), 2,03-2,22 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,70-3,86 (m, 4H), 4,04 (t, *J*=8,35 Hz, 2H), 5,04 (dd, *J*=6,67, 3,20 Hz, 2H), 7,23-7,43 (m, 8H), 7,48-7,60 (m, 4H), 7,61-7,73 (m, 4H), 11,77-12,21 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 939 (M+H)⁺.



Eksempel 219: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

Eksempel 219A: 3,5-bis(4-bromfenyl)-4-(4-cykloheksylfenyl)-4H-1,2,4-triazol

[0747] I en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe utstyrt med septum og spylt med nitrogen, løste man opp 4-cykloheksylanilin (545 mg, 3,01 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (1,5 mL), og oppløsningen ble avkjølt til 0°C. En oppløsning av fosforoksyklorid (78 mg, 0,502 mmol) i vannfritt 1,2-diklorbenzen (0,5 mL) ble langsomt tilsatt dråpevis fra en gasstett sprøyte.

Reaksjonsblandingen ble til en fast gel som det ikke gikk å røre om. Man fjernet kjølebadet, tilsatte ytterligere 1,2-diklorbenzen (0,5 mL), lydbehandlet blandingen og rørte om den tyktflytende suspensjon ved romtemperatur i 1 time for å danne fosforyltriamidet *in situ*. Man tilsatte produktet fra Eksempel 218A (200 mg, 0,502 mmol), erstattet septumen med en tilbakeløpskondensator og varmet opp reaksjonsblandingen i et oljebad ved 200°C i 4 timer under nitrogen.

Reaksjonsblandingen ble raskt til en homogen gullfarget oppløsning etter tilbakeløpsbehandling.

Man avkjølte oppløsningen til romtemperatur og rensset ved flash-kromatografi (silikagel, 3,8 cm x 15 cm, gradient av CH₂Cl₂ til 20% EtOAc/CH₂Cl₂ til 40% EtOAc/CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et flokete hvitt fast stoff (201 mg, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19-1,33 (m, 1H) 1,35-1,50 (m, 4H) 1,78 (d, J=14,42 Hz, 1H) 1,84-1,98 (m, 4H) 2,51-2,65 (m, 1H) 7,04 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,28 (d, J=8,57 Hz, 6H) 7,43 (d, J=8,57 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 536/538540 (M+H)⁺, 1072/1074/1076 (2M+H)⁺ med to brom.

Eksempel 219B: 4-(4-cykloheksylfenyl)-3,5-bis(4(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaboralan-2-yl)fenyl)-4H-1,2,4-triazol

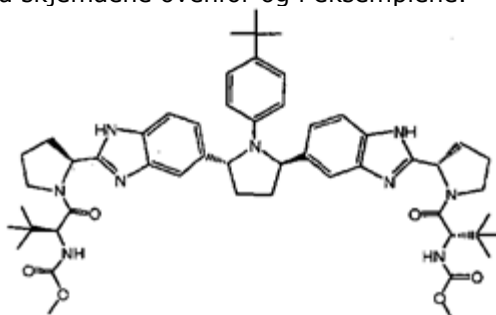
[0748] Man fylte en ovnstørket 10-mL rundbunnet kolbe, spylt med nitrogen, med produktet fra Eksempel 219A (100 mg, 0,186 mmol), bis(pinacolato)dibor (142 mg, 0,558 mmol), kaliumacetat (59,4 mg, 0,605 mmol) og vannfritt dioksan (3 mL). Man spylte den tyktflytende hvite blanding med nitrogen i 30 min, tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan-kompleks (15,20 mg, 0,019 mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, erstattet gummiseptumen med en glasskork og varmet opp i et oljebad (85°C). Reaksjonsblandingen ble homogen ved oppvarming og mørknet over tid til en rødbrun farge. TLC (SiO₂, 50% EtOAc/CH₂Cl₂). Etter 2 timer avkjølte man reaksjonsblandingen til romtemperatur, tilsatte ytterligere bis(pinakolato)dibor (71 mg, ~1,5 ekv) og kaliumacetat (30 mg, ~1,75 ekv) og varmet opp i 1 time ved 85°C. Man avkjølte den brune reaksjonsblanding til romtemperatur, vakuumfiltrerte gjennom et lite leie av celitt 545, vasket de samlede faste stoffer grundig med CH₂Cl₂ og inndampet filtratet ved rotasjonsfordampning til et brunt skum. Man rensset ved silikagel-flash-kromatografi (Alltech Extract-Clean-kolonne, 10 g leie) under eluering med 30% EtOAc/CH₂Cl₂ for å gi produktet som en lysebrun olje (190 mg). Man rensset igjen ved silikagel-flash-kromatografi (Alltech Extract-Clean-kolonne, 10 g leie) under eluering med 3% MeOH/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen som et lyst beige skum (122 mg, 100%). MS (ESI+) m/z 632 (M+H)⁺, 1263 (2M+H)⁺.

Eksempel 219C: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-cykloheksylfenyl)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}fenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]fenyl}-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0749] Man fylte et nitrogen-spylt mikrobølgerør (størrelse M, 5 mL) med produktet fra Eksempel 219B (118 mg, 0,187 mmol), produktet fra Eksempel 126G (174 mg, 0,467 mmol) og en blanding av absolutt EtOH (1 mL) og toluen (1 mL), deretter tilsatte man 1M vandig natriumkarbonat (0,467 mL, 0,467 mmol) og spylte blandingen med nitrogen i 20 min. Man tilsatte 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)dikloriddiklormetan-kompleks (15,26 mg, 0,019

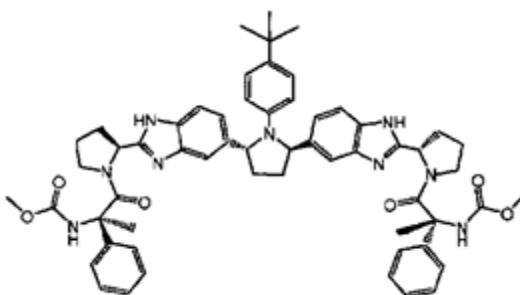
mmol), spylte igjen med nitrogen i 5 min, forsegleet røret med en krympekappe av aluminium og varmet opp i en mikrobølgeraktor (Personal Chemistry Emrys Creator) med omrøring ved 100°C i 1 time. Man avkjølte reaksjonsblandingen til romtemperatur, fortynnet den med EtOAc (50 mL), vasket med H₂O (2 x 25 mL) og saltvann (25 mL), tørket den organiske fase over vannfritt MgSO₄, filtrerte og inndampet ved rotasjonsfordampning til et fast stoff. Dette ble renset ved flash-kromatografi (silikagel, trinnvis gradient 5% til 8% til 10% MeOH/CH₂Cl₂) for å gi produktet som et brunt fast stoff (72 mg), som var ca. 85% rent (2 hovedurenheter). Man løste opp urene produkt i 1,5 mL 1:1 vol/vol MeOH/DMSO og renset ved RP-C18-HPLC (Waters Prep LC, 40 mm Module med Nova Pak HR C₁₈ 6 µm 40x100 mm Prep Pak-patron) under eluering med en 30 minutters gradient av 95:5 0,1% TFA i H₂O/AcCN til 25:75 0,1% TFA i H₂O/AcCN, deretter 10 min til 100% AcCN med 20 mL/min. De rene fraksjoner ble inndampet ved rotasjonsfordampning (vannbad 35°C) til et lite volum og fordelt mellom 20% iPrOH/CHCl₃ (50 mL) og mettet vandig NaHCO₃ (15 mL), sjiktene ble atskilt, og det organiske ekstrakt ble tørket over vannfritt MgSO₄, filtrert og inndampet ved rotasjonsfordampning for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (34,5 mg, 19%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,83 (d, J=6,72 Hz, 6H) 0,86 (d, J=6,72 Hz, 6H) 1,29-1,47 (m, 5H) 1,65-2,01 (m, 12H) 2,04-2,21 (m, 4H) 3,53 (s, 6H) 3,72-3,84 (m, 4H) 4,04 (t, J=8,40 Hz, 2H) 5,04 (dd, J=6,89, 3,20 Hz, 2H) 7,23-7,40 (m, 10H) 7,51-7,72 (m, 6H) 11,84 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 965 (M+H)⁺.

[0750] Eksempelene 220-308 ble fremstilt på analog måte i henhold til fremgangsmåtene og betingelsene illustrert på skjemaene ovenfor og i eksemplene.



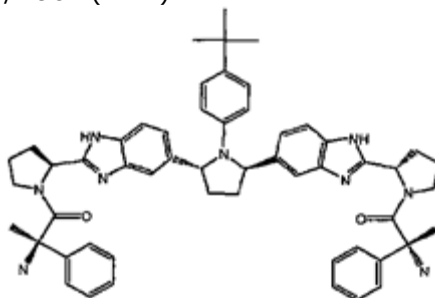
Eksempel 220: metyl-[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3,3-dimetylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimetyl-1-oksobutan-2-yl}karbamate

[0751] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (d, J=13,55 Hz, 18H), 1,07 (s, 9H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,91-2,09 (m, 4H), 2,10-2,26 (m, 4H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,74-3,90 (m, 4H), 4,23 (dd, J=8,78, 4,55 Hz, 2H), 5,09-5,23 (m, 2H), 5,31-5,43 (m, 2H), 6,26 (d, J=8,89 Hz, 2H), 6,84-6,97 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,29, 2,55 Hz, 2H), 7,12 (t, J=9,43 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1H), 12,02 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 916 (M+H)⁺.



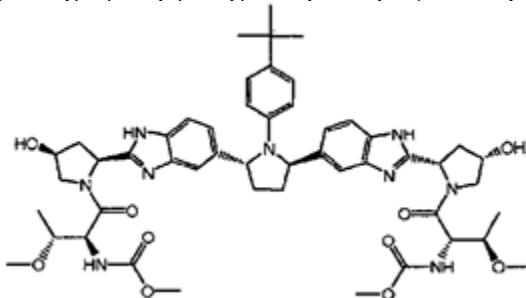
Eksempel 221: dimetyl-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{1H-benzimidazol-5,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2R)-1-okso-2-fenylpropan-1,2-diyl]}biskarbamat

[0752] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03-1,10 (m, 9H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,67 (d, $J=16,70$ Hz, 6H), 1,70-1,95 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,61-3,91 (m, 1H), 5,08-5,22 (m, 2H), 5,29-5,49 (m, 2H), 6,21-6,39 (m, 2H), 6,84-6,99 (m, 2H), 7,07-7,50 (m, 17H), 7,53 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 12,10 (to s, 2H); MS (ESI+) m/z 984 ($M+H$) $^+$.



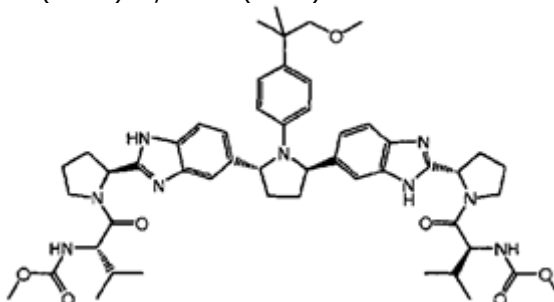
Eksempel 222: (2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-5,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-amino-2-fenylpropan-1-on)

[0753] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (s, 9H), 1,55-1,66 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,83-2,02 (m, 5H), 1,93 (s, 6H), 2,12-2,31 (m, 3H), 2,57 (d, $J=3,90$ Hz, 2H), 5,26-5,36 (m, 2H), 5,41-5,57 (m, 2H), 6,30 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,47-7,66 (m, 13H), 8,43 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 868 ($M+H$) $^+$.



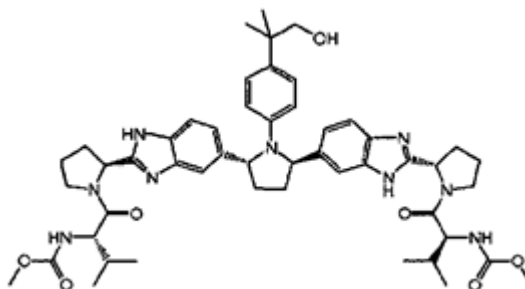
Eksempel 223: metyl-{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-{(2S,4S)-4-hydroksy-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl})-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroksypyrrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0754] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, $J=5,96$ Hz, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,74 (d, $J=5,64$ Hz, 2H), 2,06-2,15 (m, 3H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,55 (s, 6H), 3,72 (dd, $J=9,65$, 2,39 Hz, 3H), 3,94 (dd, $J=10,25$, 4,72 Hz, 2H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,38 (t, $J=7,10$ Hz, 1H), 4,44-4,53 (m, 2H), 5,26 (dd, $J=8,46$, 4,23 Hz, 2H), 5,49 (d, $J=5,53$ Hz, 2H), 6,25 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=7,59$ Hz, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,69 (d, $J=7,92$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 952 ($M+H$) $^+$.



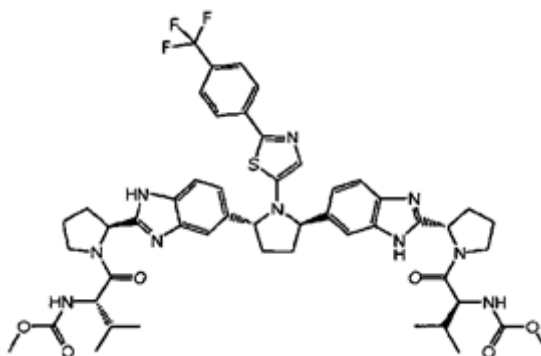
Eksempel 224: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2-(6- $\{(2R,5R)$ -5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{($ metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(1-metoksy-2-metylpropan-2-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0755] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74-0,93 (m, 12H) 1,04 (s, 6H) 1,69 (d, $J=4,34\text{ Hz}$, 2H) 1,85-1,94 (m, 2H) 1,95-2,03 (m, 6H) 2,13-2,25 (m, 2H) 2,53-2,63 (m, 4H) 3,11 (s, 3H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05-4,15 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,25 (d, $J=8,78\text{ Hz}$, 2H) 6,87 (ddd, $J=8,89, 4,77, 4,55\text{ Hz}$, 2H) 7,07 (t, $J=7,37\text{ Hz}$, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,25-7,33 (m, 3H) 7,38 (d, $J=8,24\text{ Hz}$, 1H) 7,46 (d, $J=8,46\text{ Hz}$, 1H) 12,00-12,09 (m, 2H); MS ESI+ 918.



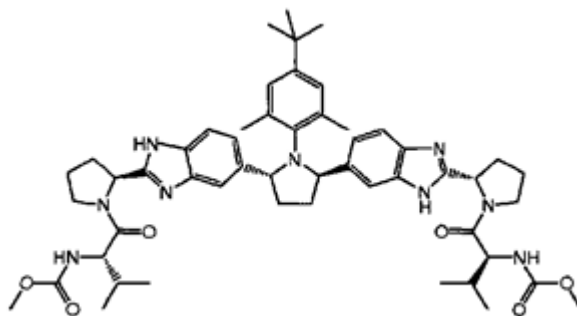
Eksempel 225: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2R,5R)$ -1-[4-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-fenyl]-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{($ metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,76-0,91 (m, 12H) 1,01 (d, $J=2,60\text{ Hz}$, 6H) 1,64-1,72 (m, 2H) 1,91 (dd, $J=14,42, 6,83\text{ Hz}$, 2H) 1,95-2,05 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,76-3,87 (m, 4H) 4,11 (q, $J=4,77\text{ Hz}$, 4H) 4,42 (s, 1H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,31-5,40 (m, 2H) 6,25 (d, $J=8,78\text{ Hz}$, 2H) 6,83-6,92 (m, 2H) 7,07 (t, $J=7,21\text{ Hz}$, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, $J=8,13\text{ Hz}$, 1H) 7,46 (d, $J=8,35\text{ Hz}$, 1H) 11,99-12,06 (m, 2H); MS ESI+ m/z 904,5 (M+H)+.



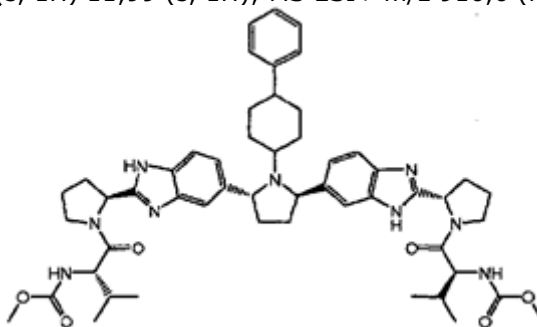
Eksempel 226: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2R,5R)$ -5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{($ metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1- $\{2$ -[4-(trifluormetyl)-fenyl]-1,3-tiazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0757] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,73-0,91 (m, 12H) 1,79-1,95 (m, 4H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,27 (m, 2H) 2,69-2,76 (m, 2H) 3,43-3,50 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,78-3,88 (m, 4H) 4,01-4,10 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,43 (s, 1H) 7,09-7,18 (m, 2H) 7,27 (dd, $J=8,24, 2,39\text{ Hz}$, 2H) 7,35 (s, 1H) 7,41-7,46 (m, 2H) 7,51 (d, $J=8,35\text{ Hz}$, 1H) 7,57-7,62 (m, 2H) 7,64-7,70 (m, 2H) 12,12 (s, 2H); MS ESI+ m/z 983,4 (M+H)+.



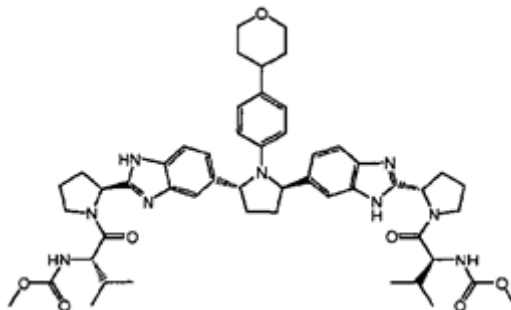
Eksempel 227: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2,6-dimetylphenyl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0758] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) d ppm 0,77-0,89 (m, 12H) 1,02 (s, 9H) 1,84-2,05 (m, 10H) 2,13-2,19 (m, 4H) 2,24-2,30 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,80 (s, 4H) 4,04 (t, $J=8,08$ Hz, 2H) 5,07-5,14 (m, 2H) 5,25 (s, 2H) 6,61 (dd, $J=5,10$, 2,71 Hz, 2H) 7,06 (dd, $J=11,87$, 8,51 Hz, 2H) 7,20-7,37 (m, 6H) 11,89 (s, 1H) 11,99 (s, 1H); MS ESI+ m/z 916,6 ($M+H$) $^+$.



Eksempel 228: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-(4-fenylcykloheksyl)-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

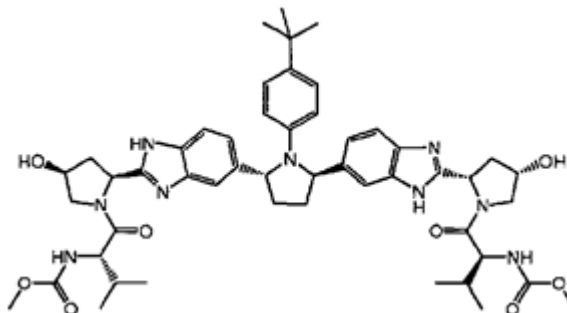
[0759] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) d ppm 0,78-0,93 (m, 12H) 1,15-1,44 (m, 4H) 1,46-1,59 (m, 2H) 1,67-1,78 (m, 2H) 1,84-1,96 (m, 4H) 1,98-2,10 (m, 4H) 2,14-2,27 (m, 4H) 2,67-2,75 (m, 2H) 3,07-3,21 (m, 1H) 3,45-3,52 (m, 1H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,91 (m, 4H) 4,03-4,13 (m, 2H) 4,64-4,73 (m, 2H) 5,17 (d, $J=4,88$ Hz, 2H) 7,00-7,06 (m, 2H) 7,09 (t, $J=7,32$ Hz, 2H) 7,14-7,24 (m, 3H) 7,30 (d, $J=8,46$ Hz, 2H) 7,38 (d, $J=8,02$ Hz, 1H) 7,43-7,50 (m, 3H) 12,00 (s, 2H); MS ESI+ m/z 914.



Eksempel 229: metyl-1-[(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

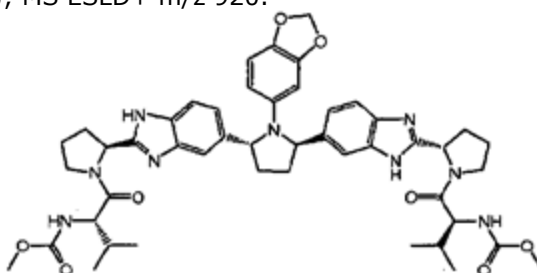
[0760] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) d ppm 0,73-0,94 (m, 12H) 1,41-1,60 (m, 6H) 1,65-1,75 (m, 2H) 1,86-1,94 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 4H) 2,14-2,24 (m, 4H) 2,37-2,46 (m, 2H) 3,53 (s,

6H) 3,77-3,86 (m, 7H) 4,02-4,10 (m, 2H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,32-5,39 (m, 2H) 6,26 (d, J=8,67 Hz, 2H) 6,72-6,81 (m, 2H) 7,06 (t, J=7,64 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,31 (m, 3H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,13 Hz, 1H) 12,00-12,05 (m, 2H); MS ESI⁺ m/z 917 (M+H)⁺.



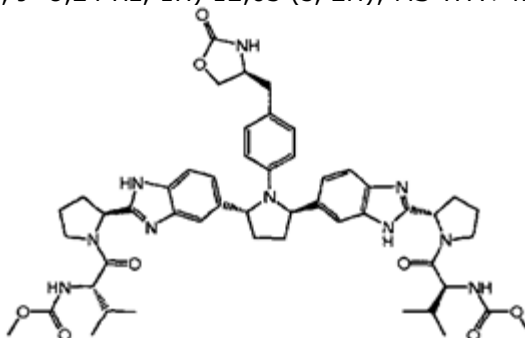
5 Eksempel 230: metyl-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S,4S)-4-hydroksy-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-hydroksypyrrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 **[0761]** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,67-0,91 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,69 (d, J=3,97 Hz, 2H) 1,78-1,89 (m, 2H) 2,01 (d, J=13,12 Hz, 2H) 2,37-2,44 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,67 (d, J=10,07 Hz, 2H) 3,95-4,07 (m, 4H) 4,38 (s, 2H) 5,12 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 6,25 (d, J=8,54 Hz, 2H) 6,34 (s, 2H) 6,86-6,94 (m, 2H) 7,09 (d, J=7,93 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,39-7,51 (m, 2H) 12,27 (d, J=21,05 Hz, 2H); MS ESI⁺ m/z 920.



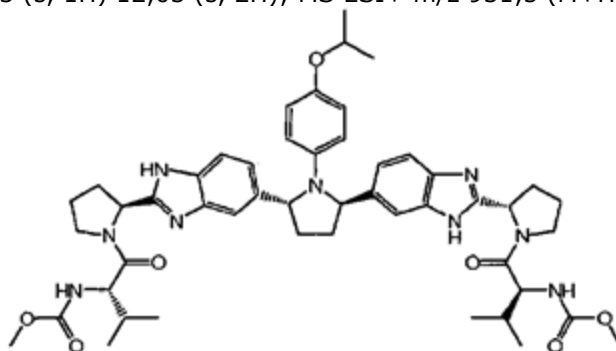
15 Eksempel 231: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzodioksol-5-yl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

20 **[0762]** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,91 (m, 12H) 1,64-1,72 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 6H) 2,14-2,24 (m, 4H) 3,29 (s, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,05-4,11 (m, 2H) 5,10-5,18 (m, 2H) 5,29-5,36 (m, 2H) 5,66 (d, J=2,93 Hz, 1H) 5,70-5,75 (m, 2H) 5,99 (d, J=2,28 Hz, 1H) 6,45-6,51 (m, 1H) 7,02-7,09 (m, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,31 (d, J=6,40 Hz, 2H) 7,37 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 1H) 12,03 (s, 2H); MS TFA⁺ m/z 876,8 (M+H)⁺.



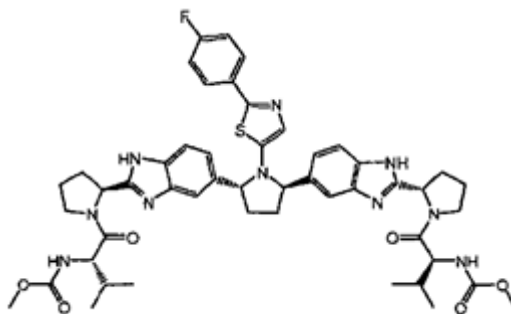
Eksempel 232: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-(4-{[(4S)-2-okso-1,3-oksazolidin-4-yl]metyl}fenyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0763] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,77-0,92 (m, 12H) 1,63-1,74 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 6H) 2,13-2,26 (m, 4H) 2,55-2,65 (m, 2H) 3,25-3,33 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 6H) 4,05-4,17 (m, 3H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,36 (d, $J=5,10$ Hz, 2H) 6,27 (d, $J=8,57$ Hz, 2H) 6,71-6,79 (m, 2H) 7,05 (t, $J=9,60$ Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,27-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 7,63 (s, 1H) 12,03 (s, 2H); MS ESI+ m/z 931,5 ($M+H$) $^+$.



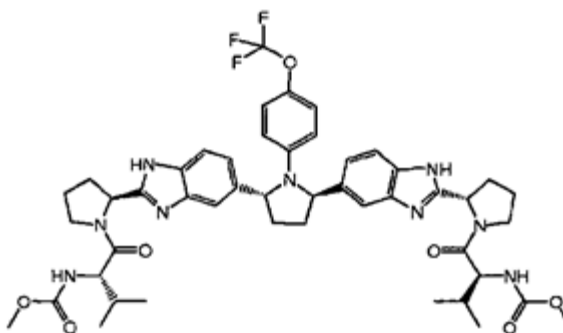
Eksempel 233: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-(4-(propan-2-yloksy)-fenyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0764] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,76-0,89 (m, 12H) 1,07 (t, $J=5,42$ Hz, 6H) 1,68 (d, $J=3,47$ Hz, 2H) 1,85-2,05 (m, 6H) 2,14-2,25 (m, 4H) 2,58 (d, $J=4,77$ Hz, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t, $J=8,40$ Hz, 2H) 4,13-4,25 (m, 1H) 5,08-5,20 (m, 2H) 5,32 (d, $J=5,31$ Hz, 2H) 6,23 (d, $J=9,00$ Hz, 2H) 6,45-6,55 (m, 2H) 7,05 (t, $J=8,19$ Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,37 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,35$ Hz, 1H) 12,02 (d, $J=4,55$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 890,4 ($M+H$) $^+$.



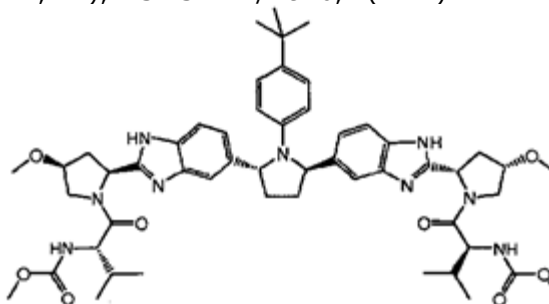
Eksempel 234: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2-(4-fluorfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0765] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,85 (m, 12H) 1,77-1,83 (m, 2H) 1,87-1,93 (m, 2H) 1,95-2,06 (m, 4H) 2,14-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,03-4,10 (m, 2H) 5,12-5,18 (m, 2H) 5,28-5,35 (m, 2H) 7,06-7,16 (m, 5H) 7,28 (dd, $J=8,29$, 2,01 Hz, 2H) 7,33 (s, 1H) 7,40-7,45 (m, 2H) 7,47-7,55 (m, 3H) 12,10 (s, 2H); MS ESI+ m/z 933,4 ($M+H$) $^+$.



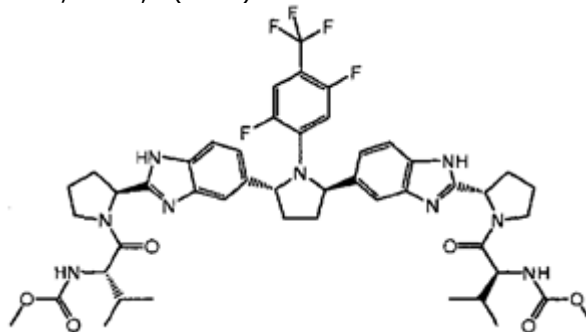
Eksempel 235: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksy-karbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(trifluormetoksy)-fenyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-oksobutan-2-yl}karbamat

[0766] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74-0,87 (m, 12H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,86-1,92 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,23 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,88 (m, 4H) 4,05 (t, $J=8,84$ Hz, 2H) 5,12 (t, $J=7,05$ Hz, 2H) 5,37-5,46 (m, 2H) 6,34 (d, $J=9,11$ Hz, 2H) 6,89 (q, $J=7,30$ Hz, 2H) 7,02-7,11 (m, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,39 (d, $J=8,35$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 12,06 (d, $J=17,02$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 916,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



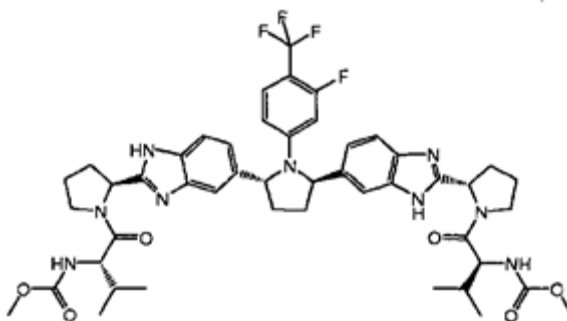
Eksempel 236: metyl-{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S,4S)-4-metoksy-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}-4-metoksy-pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-oksobutan-2-yl}karbamat

[0767] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,88 (m, 12H) 1,07 (s, 9H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,88-2,00 (m, 4H) 2,06-2,16 (m, 2H) 3,12-3,21 (m, 2H) 3,25 (d, $J=4,23$ Hz, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,59-3,69 (m, 2H) 4,02-4,13 (m, 4H) 4,16-4,28 (m, 2H) 5,11 (td, $J=9,38, 6,51$ Hz, 2H) 5,35 (t, $J=5,37$ Hz, 2H) 6,23-6,28 (m, 2H) 6,90 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 7,06 (d, $J=10,19$ Hz, 2H) 7,22 (d, $J=3,25$ Hz, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, $J=8,35$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 11,79 (d, $J=18,32$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 948,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



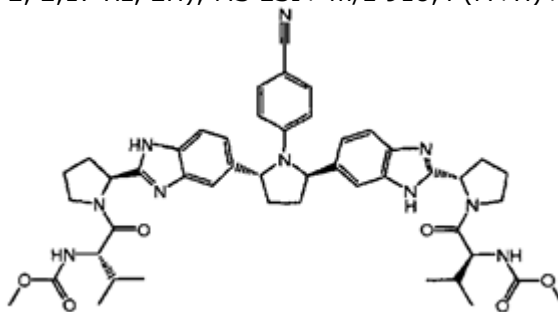
Eksempel 237: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{5-[(2R,5R)$ -1-[2,5-difluor-4-(trifluormetyl)fenyl]-5- $\{2-[(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}\}$ -3-metylbutanoyl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-5-yl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-2-yl\}pyrrolidin-1-yl\}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl\}karbamat

[0768] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74-0,90 (m, 12H) 1,74-1,83 (m, 2H) 1,86-1,93 (m, 2H) 1,94-2,05 (m, 4H) 2,13-2,25 (m, 4H) 3,44-3,48 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,88 (m, 4H) 4,06 (t, $J=4,23$ Hz, 2H) 5,10-5,16 (m, 2H) 5,63-5,74 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H) 7,04-7,20 (m, 4H) 7,24-7,31 (m, 3H) 7,38 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 7,46 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 12,08 (d, $J=27,11$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 936,4 (M+H)+.



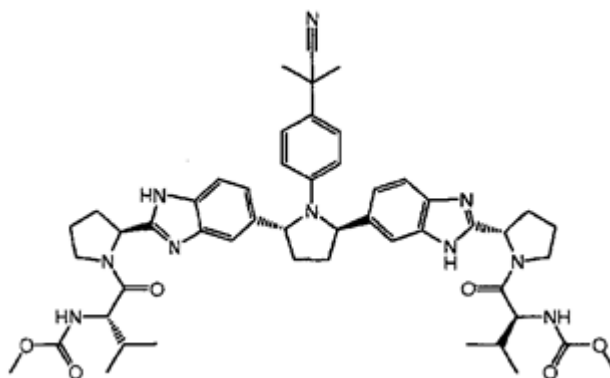
Eksempel 238: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6-[(2R,5R)$ -1-[3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl]-5- $\{2-[(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}\}$ -3-metylbutanoyl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-5-yl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-2-yl\}pyrrolidin-1-yl\}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl\}karbamat

[0769] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,90 (m, 12H) 1,71-1,79 (m, 2H) 1,87-1,95 (m, 2H) 1,97-2,04 (m, 4H) 2,13-2,25 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,86 (m, 4H) 4,04-4,11 (m, 2H) 5,11-5,18 (m, 2H) 5,46-5,56 (m, 2H) 6,24 (dd, $J=8,24$, 2,39 Hz, 2H) 7,04-7,11 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 2H) 7,28 (dd, $J=8,46$, 3,69 Hz, 2H) 7,32 (s, 1H) 7,41 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 7,49 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 12,09 (dd, $J=15,72$, 2,17 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 918,4 (M+H)+.



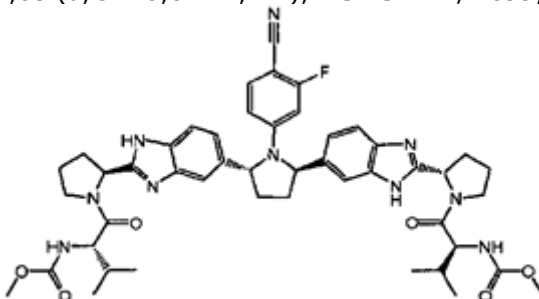
Eksempel 239: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6-[(2R,5R)$ -1-(4-cyanofenyl)-5- $\{2-[(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}\}$ -3-metylbutanoyl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-5-yl\}pyrrolidin-2-yl\}-1H-benzimidazol-2-yl\}pyrrolidin-1-yl\}-3-metyl-1-oksobutan-2-yl\}karbamat

[0770] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,76-0,90 (m, 12H) 1,70-1,79 (m, 2H) 1,90 (dd, $J=12,25$, 6,40 Hz, 2H) 1,95-2,02 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 6H) 3,54 (s, 6H) 3,78-3,85 (m, 4H) 4,06 (t, $J=8,29$ Hz, 2H) 5,10-5,16 (m, 2H) 5,46-5,55 (m, 2H) 6,42 (d, $J=8,67$ Hz, 2H) 7,05 (dd, $J=12,90$, 8,57 Hz, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,25-7,34 (m, 5H) 7,40 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 12,09 (s, 2H); MS ESI+ m/z 857,4 (M+H)+.



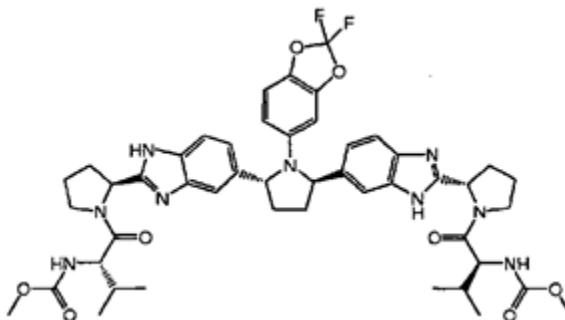
Eksempel 240: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-cyanopropan-2-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0771] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,47 (s, 6H) 1,67-1,76 (m, 2H) 1,85-1,95 (m, 2H) 1,96-2,03 (m, 4H) 2,15-2,24 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,85 (m, 4H) 4,05 (t, $J=8,46$ Hz, 2H) 5,10-5,17 (m, 2H) 5,37-5,45 (m, 2H) 6,34 (d, $J=8,89$ Hz, 2H) 6,97-7,04 (m, 2H) 7,07 (t, $J=8,35$ Hz, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (d, $J=10,52$ Hz, 3H) 7,39 (d, $J=8,13$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 12,05 (d, $J=13,01$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 899,4 (M+H)+.



Eksempel 241: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cyano-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

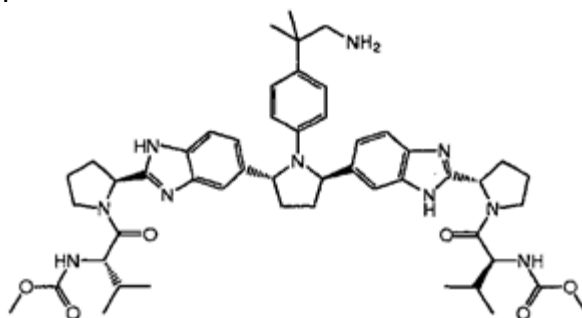
[0772] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,74 (t, $J=9,00$ Hz, 2H) 1,87-1,94 (m, 2H) 1,96-2,06 (m, 4H) 2,15-2,25 (m, 4H) 2,55-2,63 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 4,06 (t, $J=8,40$ Hz, 2H) 5,14 (d, $J=2,28$ Hz, 2H) 5,55 (dd, $J=16,26, 6,07$ Hz, 2H) 6,18-6,33 (m, 2H) 7,01-7,15 (m, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,25-7,35 (m, 4H) 7,42 (d, $J=7,70$ Hz, 1H) 7,49 (d, $J=8,46$ Hz, 1H) 12,10 (s, 2H); MS ESI+ m/z 875,4 (M+H)+.



Eksempel 242: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(2,2-difluor-1,3-benzodioksol-5-yl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

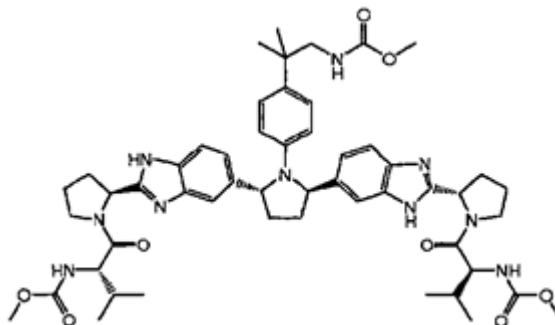
[0773] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,69-1,77 (m, 2H) 1,91 (dd, $J=14,26, 6,67$ Hz, 2H) 1,96-2,07 (m, 4H) 2,14-2,24 (m, 4H) 2,54-2,60 (m, 2H) 3,53 (s, 6H)

3,78-3,86 (m, 4H) 4,06 (t, J=8,40 Hz, 2H) 5,10-5,17 (m, 2H) 5,36-5,44 (m, 2H) 6,05 (dd, J=9,11, 2,17 Hz, 1H) 6,29 (d, J=2,60 Hz, 1H) 6,89-6,95 (m, 1H) 7,06 (t, J=8,51 Hz, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,47 (d, J=7,59 Hz, 1H) 12,03-12,09 (m, 2H); MS ESI+ m/z 912,8 (M+H)+.



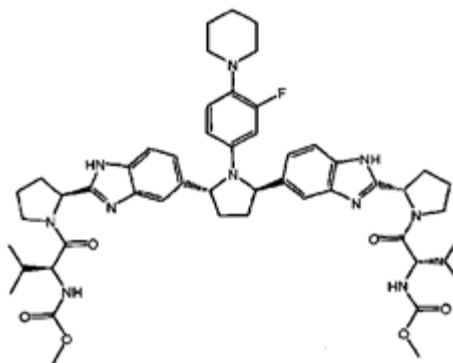
Eksempel 243: metyl((2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0774] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,74-0,92 (m, 12H) 1,01 (d, J=5,20 Hz, 6H) 1,65-1,76 (m, 2H) 1,86-1,93 (m, 2H) 1,98 (d, J=4,01 Hz, 4H) 2,13-2,25 (m, 4H) 2,41 (s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s, 4H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,32-5,41 (m, 2H) 6,27 (d, J=8,89 Hz, 2H) 6,81-6,92 (m, 2H) 7,07 (t, J=7,97 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,46 (d, J=8,13 Hz, 1H) 12,02 (d, J=19,63 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 903,4 (M+H)+.



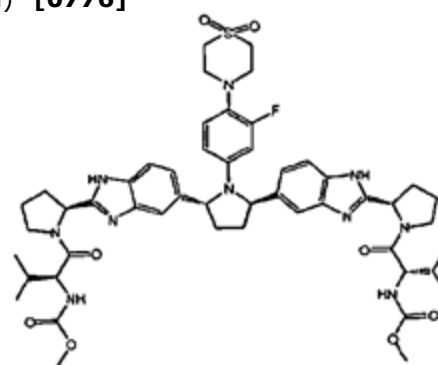
Eksempel 244: metyl(2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-5-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-1-yl]fenyl}-2-metylpropyl)karbamat

[0775] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,75-0,91 (m, 12H) 1,00 (d, J=6,07 Hz, 6H) 1,64-1,75 (m, 2H) 1,83-1,94 (m, 2H) 1,96-2,05 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,89-3,00 (m, 2H) 3,17 (d, J=5,20 Hz, 2H) 3,42 (s, 3H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,87 (m, 4H) 3,99-4,07 (m, 2H) 5,08-5,20 (m, 2H) 5,32-5,42 (m, 2H) 6,27 (d, J=8,46 Hz, 2H) 6,72-6,80 (m, 1H) 6,83-6,93 (m, 2H) 7,07 (t, J=8,62 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,38 (d, J=8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,57 Hz, 1H) 12,03 (d, J=12,36 Hz, 2H) MS ESI+ m/z 961,4 (M+H)+



Eksempel 245: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

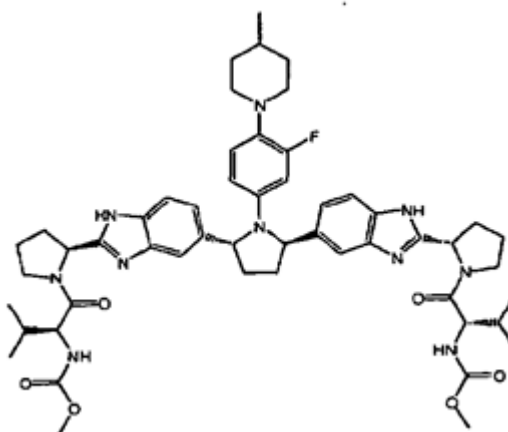
5 MS (ESI) m/z 934 (M+H)⁺ **[0776]**



Eksempel 246: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,1-dioksidotiormorfolin-4-yl)-3-fluorfenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10

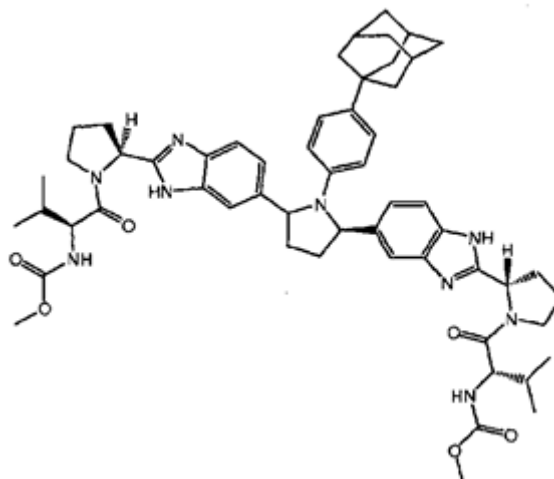
MS (ESI) m/z 984 (M+H)⁺ **[0777]**



Eksempel 247: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(4-metyl-piperidin-1-yl)-fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

15

MS (ESI) m/z 948 (M+H)⁺ **[0778]**

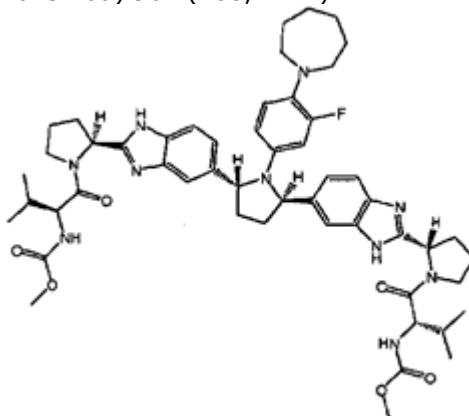


Eksempel 248: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(5R)-5-[2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)-amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-1-[4-(tricyclo[3.3.1.1~3,7~]dec-1-yl)fenyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-

5

karbamat

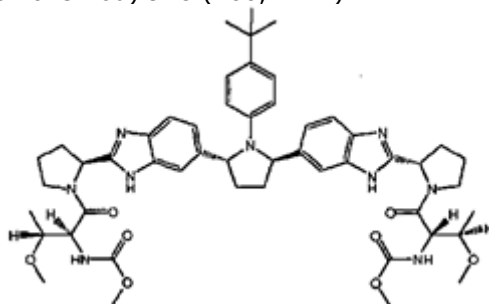
[0779] +ESI m/z (rel overflod) 967 (100, M+H)



Eksempel 249: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(azepan-1-yl)-3-fluorfenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10

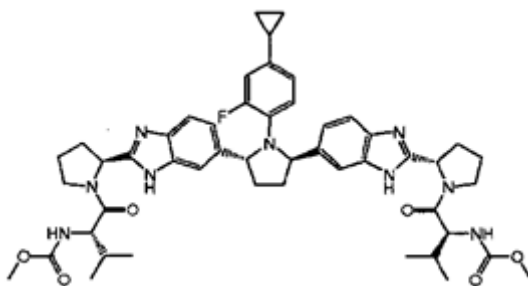
[0780] +ESI m/z (rel overflod) 948 (100, M+H)



Eksempel 250: metyl-{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl}karbamat

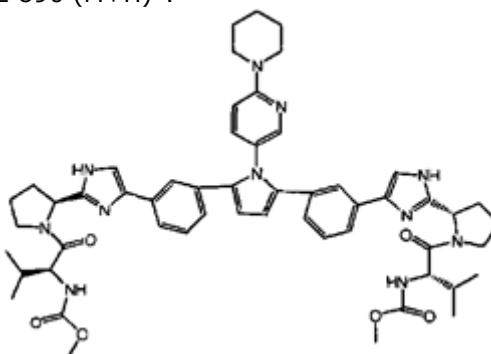
15

[0781] MS (ESI) m/z 920 (M+H)⁺.



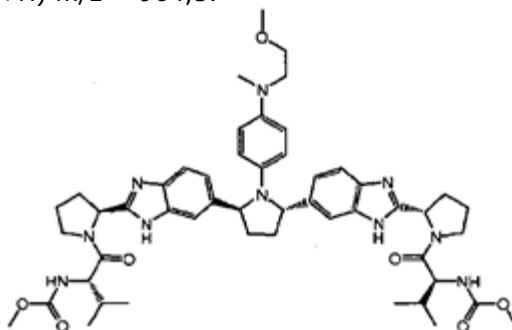
Eksempel 251: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2R,5R)$ -1-(4-cyklopropyl-2-fluorfenyl)-5- $\{2$ -
 $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-6-
 yl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pynolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0782] MS (ESI) m/z 890 ($M+H$) $^+$.



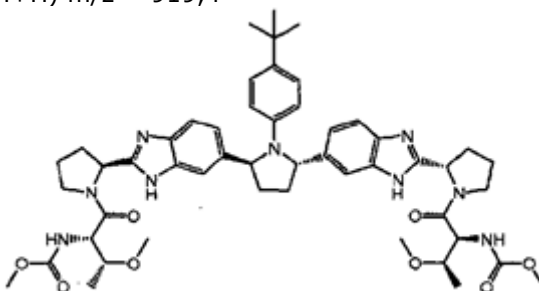
Eksempel 252: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{4$ - $\{3$ - $\{5$ - $\{3$ - $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksykarbonyl)-
 amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-imidazol-4-yl $\}$ fenyl $\}$ -1-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-
 yl]-1H-pyrrol-2-yl $\}$ fenyl $\}$ -1H-imidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0783] MS (ESI; $M+H$) m/z = 964,5.



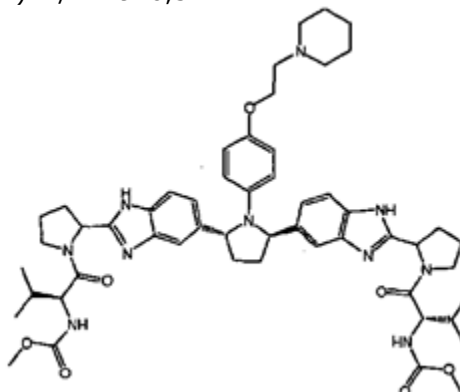
Eksempel 253: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2S,5S)$ -5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksy-
 karbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-6-yl $\}$ -1- $\{4$ - $\{(2$ -metoksyetyl)-
 (metyl)amino $\}$ fenyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-
 yl $\}$ karbamat

[0784] MS (ESI; $M+H$) m/z = 919,4



Eksempel 254: metyl- $\{(2S,3R)$ -1- $\{[(2S)$ -2- $\{6-[(2S,5S)$ -1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2- $\{(2S)$ -1- $\{N$ -(metoksykarbonyl)-O-metyl-L-treonyl]pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl]-3-metoksy-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

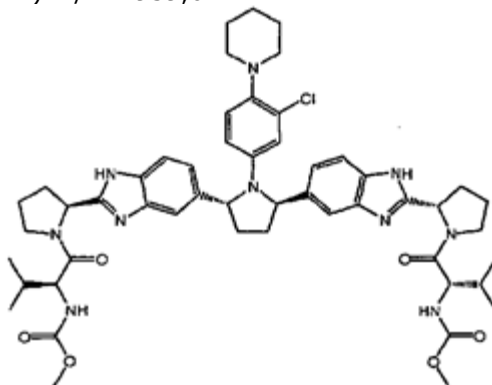
[0785] MS (ESI; M+H) m/z = 920,5



5

Eksempel 255: metyl- $\{(2S)$ -1-(2- $\{(5-[(2R,5R)$ -5-[2-(1- $\{(2S)$ -2- $\{[(metoksykarbonyl)amino]$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-1- $\{4-[2-(piperidin-1-yl)etoksy]$ fenyl $\}$ -pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

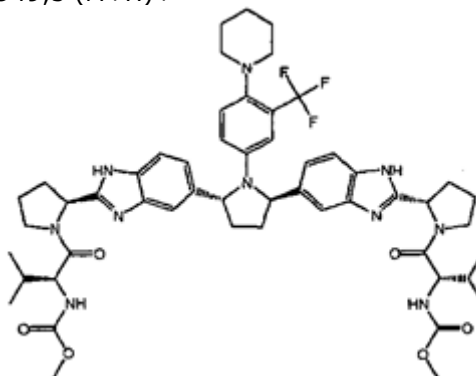
[0786] MS (ESI; M+H) m/z = 959,6



10

Eksempel 256: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{5-[(2R,5R)$ -1-[3-klor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5- $\{2-[(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{[(metoksykarbonyl)amino]$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl $\}$ pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0787] (ESI+) m/z 949,5 (M+H)+

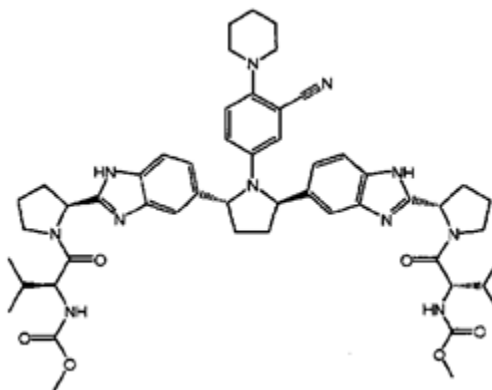


15

Eksempel 257: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2-(5- $\{(2R,5R)$ -5- $\{2-[(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{[(metoksykarbonyl)amino]$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl $\}$ -1- $\{4-(piperidin-1-yl)-3-(trifluormetyl)fenyl\}$ pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

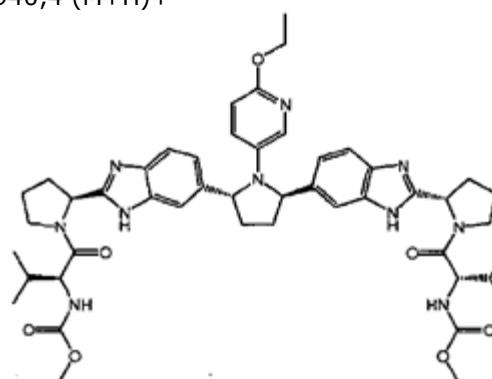
[0788] (ESI+) m/z 983,5 (M+H)+

20



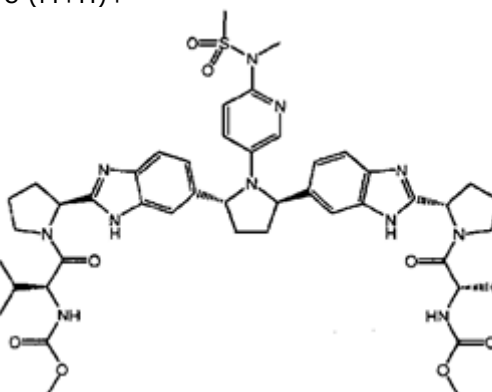
Eksempel 258: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-cyano-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 **[0789]** ESI+) m/z 940,4 (M+H)+



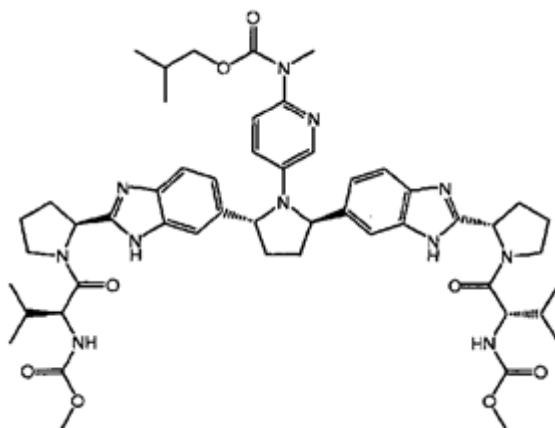
Eksempel 259: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-etoksypyridin-3-yl)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 **[0790]** ESI+m/z 878 (M+H)+



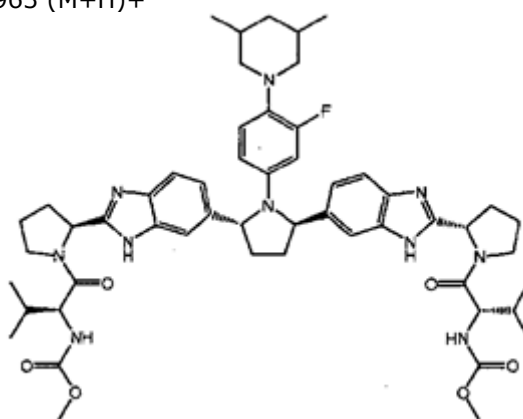
Eksempel 260: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1-{6-[metyl-(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

15 **[0791]** ESI+m/z 940 (M+H)+



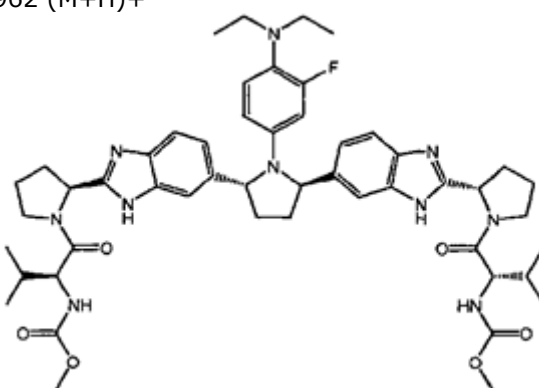
Eksempel 261: 2-metylpropyl- $\{5-[(2R,5R)-2,5\text{-bis}(2-\{(2S)-1-[N-(\text{metoksykarbonyl})-L\text{-valyl}]\text{pyrrolidin-2-yl}\}-1H\text{-benzimidazol-6-yl})\text{pyrrolidin-1-yl}]\text{pyridin-2-yl}\}$ metylkarmamat

[0792] ESI+m/z 963 (M+H)+



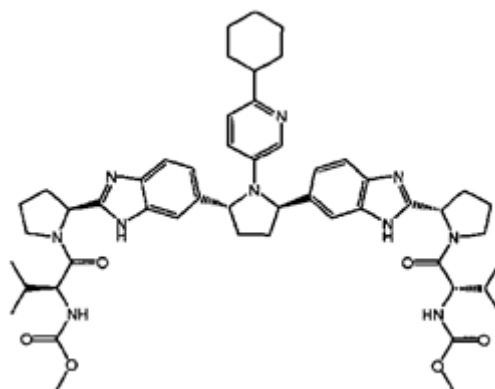
Eksempel 262: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5\text{-dimetylpiperidin-1-yl})-3\text{-fluorfenyl}]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}$ karmamat

[0793] ESI+m/z 962 (M+H)+



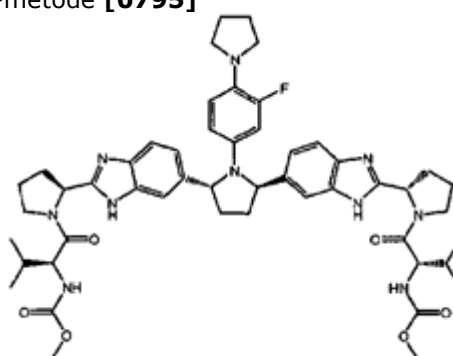
Eksempel 263: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[4-(\text{dietylamino})-3\text{-fluorfenyl}]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1H\text{-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}$ karmamat

[0794] ESI+m/z 922 (M+H)+



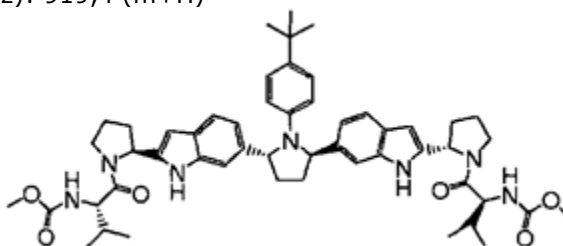
Eksempel 264: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-cykloheksylpyridin-3-yl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-exobutan-2-yl}karbamat

LC/MS: m/z 916,4 TFA-metode **[0795]**



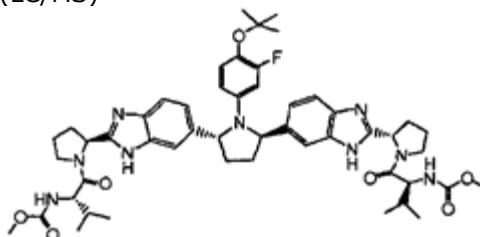
Eksempel 265: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(pyrrolidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0796] ESI+ (m/z): 919,4 (m+H)



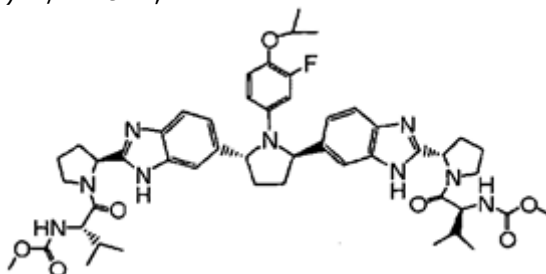
Eksempel 266: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-indol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-indol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0797] m/z= 886,5 (LC/MS)



Eksempel 267: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-(4\text{-tert-butoksy-3-fluorfenyl})-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

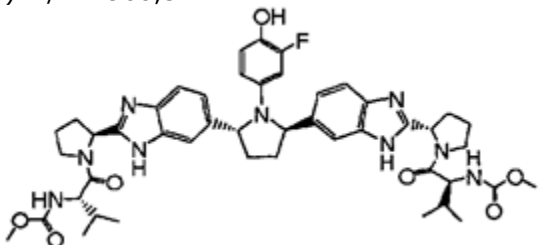
[0798] (ESI; M+H) m/z = 922,4



5

Eksempel 268: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-[3\text{-fluor-4-(propan-2-yloksy)fenyl}]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

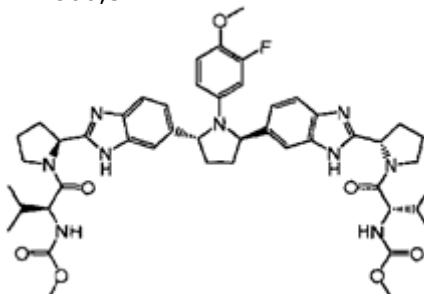
[0799] (ESI; M+H) m/z = 908,5



10

Eksempel 269: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-(3\text{-fluor-4-hydroksyfenyl})-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

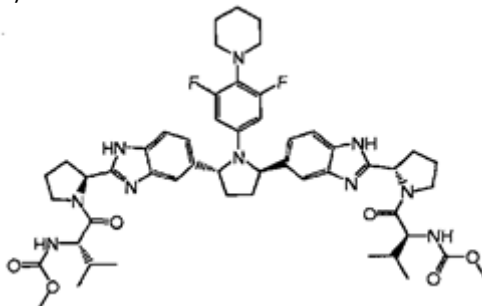
[0800] (ESI; M+H) m/z = 866,3



15

Eksempel 270: metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{6-[(2R,5R)-1-(3\text{-fluor-4-metoksyfenyl})-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(\text{metoksykarbonyl})\text{amino}]-3\text{-metylbutanoyl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-6-yl}\}\text{pyrrolidin-2-yl}]-1\text{H-benzimidazol-2-yl}\}\text{pyrrolidin-1-yl}]-3\text{-metyl-1-oksobutan-2-yl}\}\text{karbamat}$

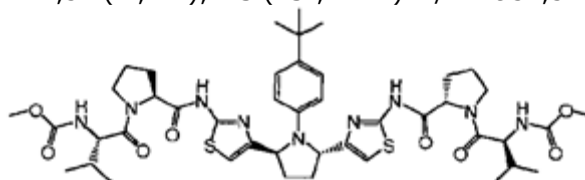
[0801] (ESI; M+H) m/z = 880



20

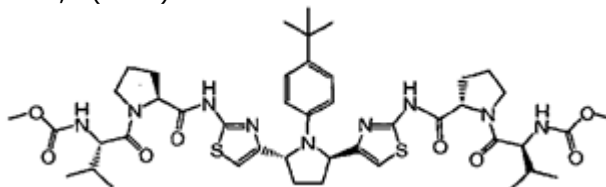
Eksempel 271: metyl- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2- $\{$ 5- $\{$ (2R,5R)-1- $\{$ 3,5-difluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl $\}$ -5- $\{$ 2- $\{$ (2S)-1- $\{$ (2S)-2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-5-yl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0802] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,73-0,90 (m, 12H) 1,32-2,28 (m, 20H) 2,76 (s, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4H) 3,99-4,12 (m, 2H) 5,10-5,20 (m, 2H) 5,36 (d, $J=7,59$ Hz, 2H) 5,83-5,95 (m, 2H) 7,01-7,14 (m, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 3H) 7,41 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 7,49 (d, $J=8,24$ Hz, 1H) 12,01-12,31 (m, 2H); MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 951,5.



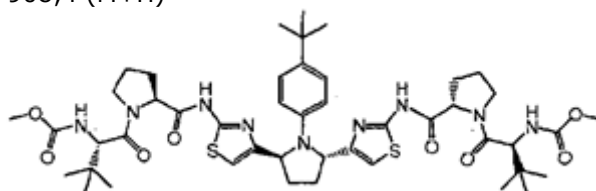
Eksempel 272: dimetyl($\{$ (2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis $\{$ 1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ $\}$)biskarbamat

[0803] ESI m/z 908,4 ($\text{M}+\text{H}$)



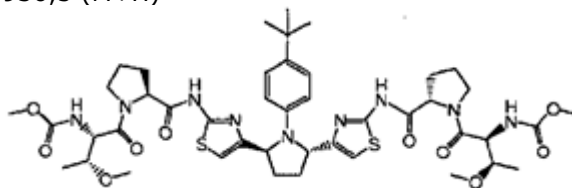
Eksempel 273: dimetyl($\{$ (2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis $\{$ 1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S)-3-metyl-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ $\}$)biskarbamat

[0804] ESI m/z 908,4 ($\text{M}+\text{H}$)



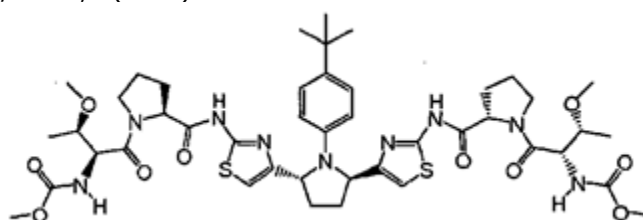
Eksempel 274: dimetyl($\{$ (2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis $\{$ 1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S)-3,3-dimetyl-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ $\}$)biskarbamat

[0805] ESI m/z 936,5 ($\text{M}+\text{H}$)



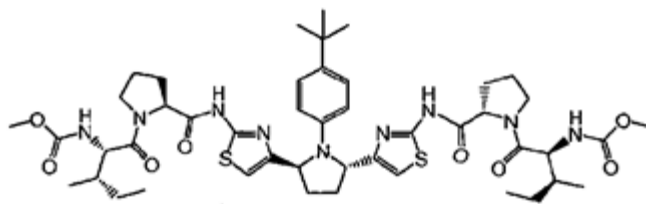
Eksempel 275: dimetyl($\{$ (2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis $\{$ 1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S,3R)-3-metoksy-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ $\}$)biskarbamat

[0806] ESI m/z 940,5 ($\text{M}+\text{H}$)



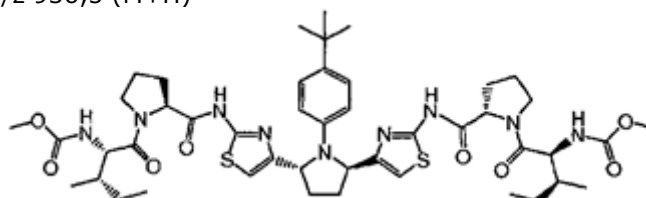
Eksempel 276: dimetyl($\{$ (2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl $\}$ bis $\{$ 1,3-tiazol-4,2-diylkarbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl $\{$ (2S,3R)-3-metoksy-1-oksobutan-1,2-diyl $\}$ $\}$)biskarbamat

[0807] ESI m/z 940,5 ($\text{M}+\text{H}$)



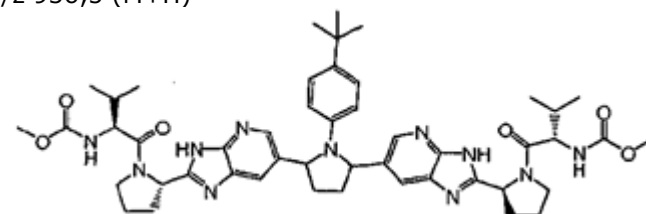
Eksempel 277: dimetyl([[(2S,5S)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{1,3-tiazol-4,2-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S,3S)-3-metyl-1-oksoptan-1,2-diyl])biskarbamat

[0808] ESI m/z 936,5 (M+H)



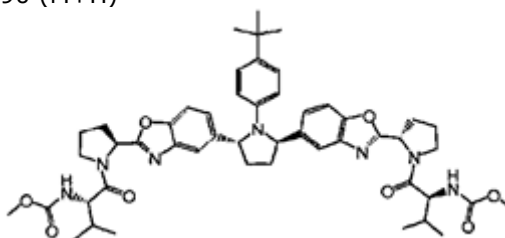
Eksempel 278: dimetyl([[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis{1,3-tiazol-4,2-diyl}karbamoyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl[(2S,3S)-3-metyl-1-oksoptan-1,2-diyl])biskarbamat

[0809] ESI m/z 936,5 (M+H)



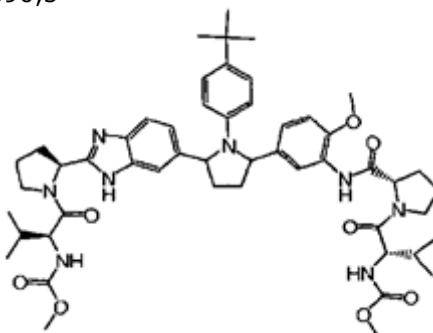
Eksempel 279: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-pyrrolidin-2-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}-karbamat

[0810] LCMS m/z 890 (M+H)



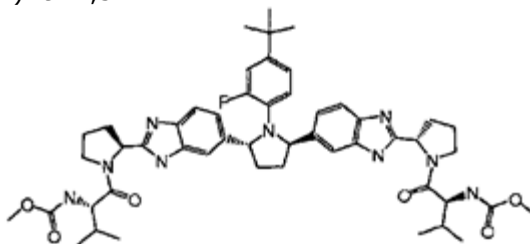
Eksempel 280: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1,3-benzoksazol-6-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1,3-benzoksazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0811] ESI+: (M+H): 890,5



Eksempel 281: N-(metoksykarbonyl)-L-valyl-N-{5-[1-(4-tert-butylfenyl)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1H-benzimidazol-6-yl)pyrrolidin-2-yl]-2-metoksyfenyl}-L-prolinamid

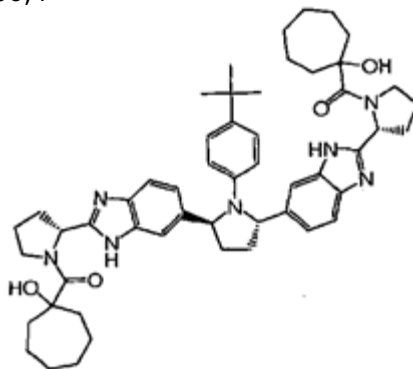
[0812] ESI+: (M+H): 921,5



5

Eksempel 282: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butyl-2-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

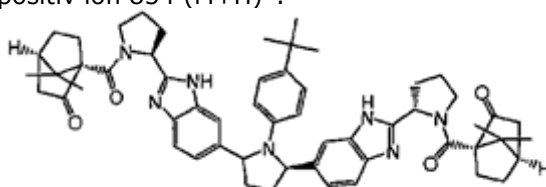
[0813] ESI+: (M+H): 906,4



10

Eksempel 283: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(1-hydroksycykloheptyl)metanon]

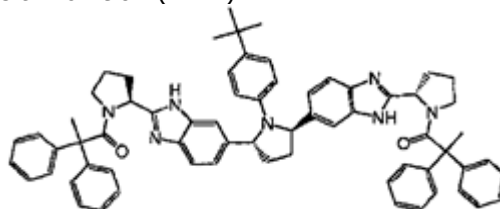
[0814] MS (ESI) positiv ion 854 (M+H)⁺.



15

Eksempel 284: (1S,4R, 1'S,4'R)-1,1'-{[(2R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diylkarbonyl]}bis(7,7-dimetylbicyklo[2.2.1]heptan-2-on)

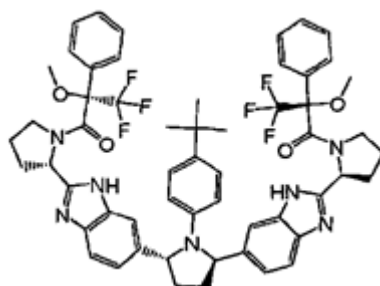
[0815] MS (ESI) positiv ion 902 (M+H)⁺.



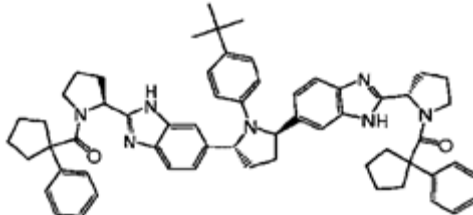
20

Eksempel 285: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2,2-difenyylpropan-1-on)

[0816] MS (ESI) positiv ion (M+H)⁺. Observeres ikke, men MS (APCI) positiv ion 990 (M+H)⁺ observeres.

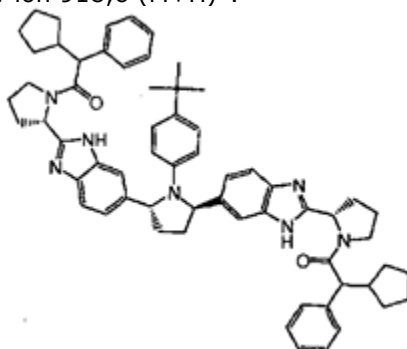


Eksempel 286: (2S,2'S)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(3,3,3-trifluor-2-metoksy-2-fenylpropan-1-on)
[0817] MS (ESI) positiv ion 1006 (M+H)⁺.



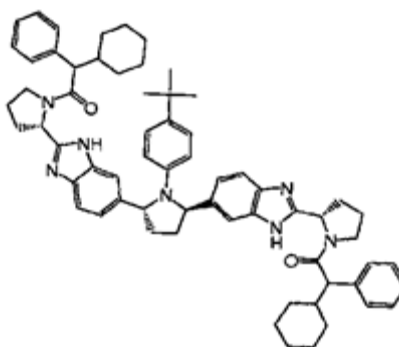
5

Eksempel 287: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(1-fenylcyklopentyl)metanon]
[0818] MS (ESI) positiv ion 918,6 (M+H)⁺.



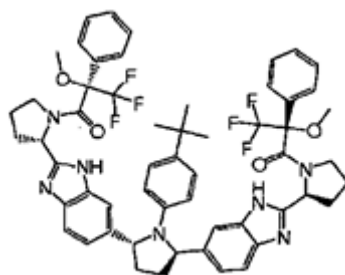
10

Eksempel 288: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-cyklopentyl-2-fenyletanon)
[0819] MS (ESI) positiv ion 946 (M+H)⁺.



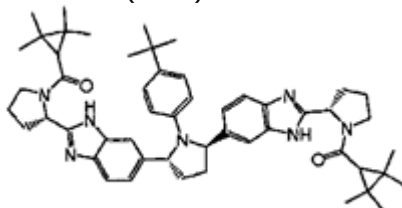
15

Eksempel 289: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-cykloheksyl-2-fenyletanon)
[0820] MS (ESI) positiv ion 974 (M+H)⁺.



Eksempel 290: (2R,2'R)-1,1'-{[(2R,SR)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(3,3,3-trifluor-2-metoksy-2-fenylpropan-1-on)

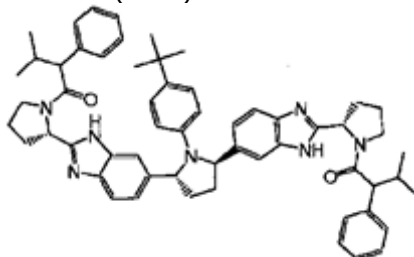
[0821] MS (ESI) positiv ion 1006 (M+H)⁺.



5

Eksempel 291: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(2,2,3,3-tetrametylcyklopropyl)metanon]

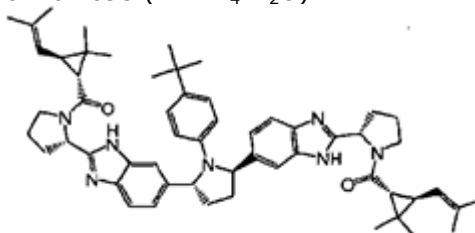
[0822] MS (ESI) positiv ion 822 (M+H)⁺.



10

Eksempel 292: 1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(3-metyl-2-fenylbutan-1-on)

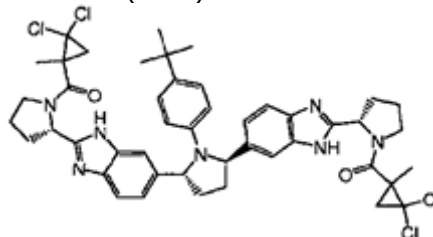
[0823] MS (ESI) positiv ion 893 (M+NH₄-H₂O)⁺.



15

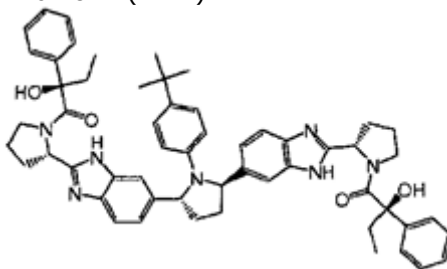
Eksempel 293: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis{[(1R,3R)-2,2-dimetyl-3-(2-metylprop-1-en-1-yl)cyklopropyl]-metanon}

[0824] MS (ESI) positiv ion 874 (M+H)⁺.



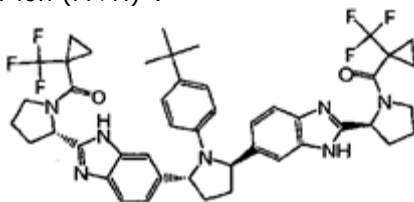
Eksempel 294: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(2,2-diklor-1-metylcyklopropyl)metanon]

[0825] MS (ESI) positiv ion 874 (M+H)⁺.



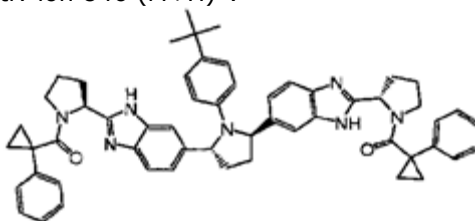
5 Eksempel 295: (2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis(2-hydroxy-2-fenylbutan-1-on)

[0826] MS (ESI) positiv ion (M+H)⁺.



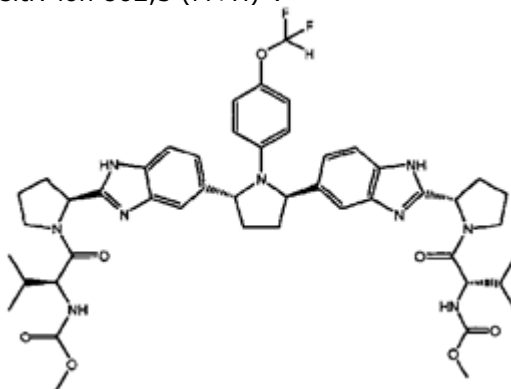
10 Eksempel 296: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis{[1-(trifluormetyl)cyklopropyl]metanon}

[0827] MS (ESI) positiv ion 846 (M+H)⁺.



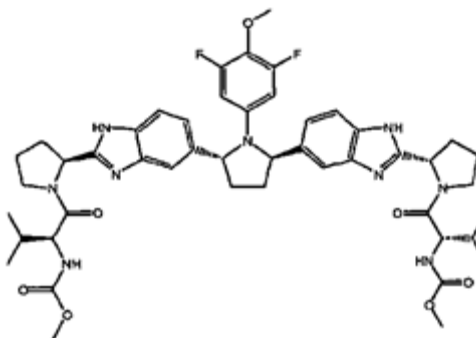
Eksempel 297: {[(2R,5R)-1-(4-tert-butylfenyl)pyrrolidin-2,5-diyl]bis[1H-benzimidazol-6,2-diyl(2S)pyrrolidin-2,1-diyl]}bis[(1-fenylcyklopropyl)metanon]

15 **[0828]** MS (ESI) positiv ion 862,5 (M+H)⁺.



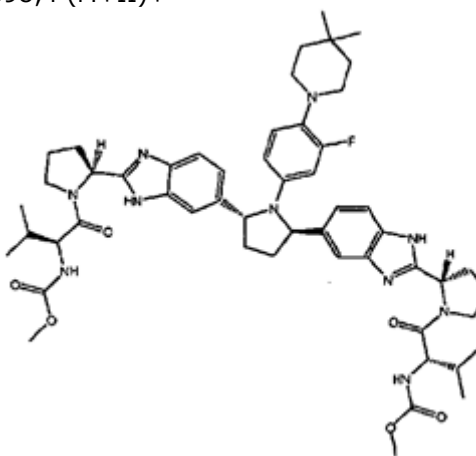
Eksempel 298: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(difluormetoksy)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl]-pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

20 **[0829]** (ESI+) m/z 898,4 (M+H)⁺



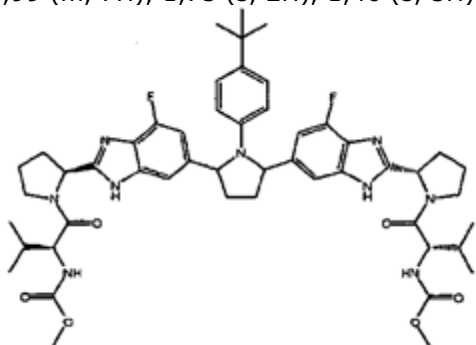
Eksempel 299: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{5$ - $\{(2R,5R)$ -1-(3,5-difluor-4-metoksyfenyl)-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-5-yl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0830] (ESI+) m/z 898,4 (M+II)+



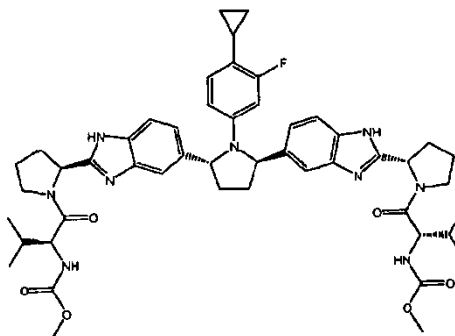
Eksempel 300: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{5$ - $\{(2R,5R)$ -1-[4-(4,4-dimetyl piperidin-1-yl)-3-fluorfenyl]-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-6-yl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0831] MS +ESI m/z (rel overflod) 962 (100, M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (d, J = 8,2, 1H), 7,44 (d, J = 8,1, 1H), 7,35 (d, J = 8,1, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,12 (t, J = 8,4, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,60 (s, 6H), 2,70 (m, 5H), 2,24 (s, 4H), 1,99 (m, 7H), 1,75 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 8H), 0,89 (m, 20H).



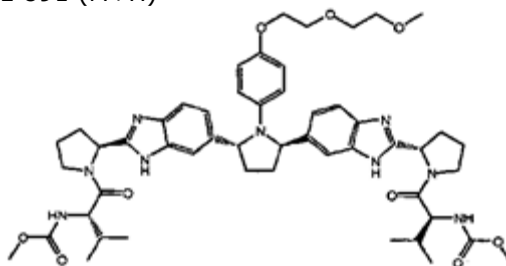
Eksempel 301: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{1$ -(4-tert-butylfenyl)-5- $\{4$ -fluor-2- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{$ (metoksykarbonyl)amino $\}$ -3-metylbutanoyl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -1H-benzimidazol-6-yl $\}$ pyrrolidin-2-yl $\}$ -4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl $\}$ pyrrolidin-1-yl $\}$ -3-metyl-1-oksobutan-2-yl $\}$ karbamat

[0832] MS (ESI) m/z 924 (M+H) $^+$



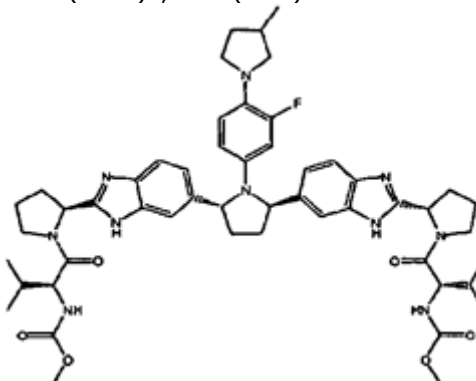
Eksempel 302: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-cyklopropyl-3-fluorfenyl)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 **[0833]** MS (ESI) m/z 891 (M+H)⁺



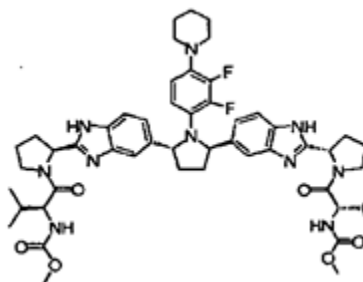
Eksempel 303: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl]-1-{4-[2-(2-metoksyetoksy)etoksy]fenyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

10 **[0834]** MS (ESI) m/z 950 (M+H)⁺, 948 (M-H)⁺.



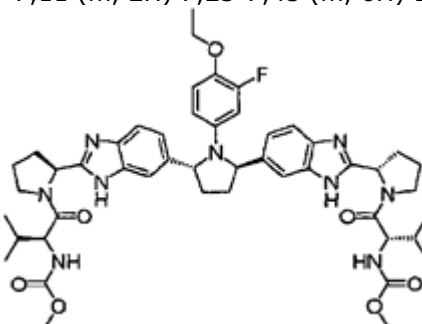
Eksempel 304: metyl-{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(3-metylpyrrolidin-1-yl)fenyl]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

15 **[0835]** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76-0,89 (m, 12H) 0,95 (d, J=6,72 Hz, 3H) 1,62-1,72 (m, 2H) 1,83-2,06 (m, 9H) 2,09-2,24 (m, 6H) 2,52-2,61 (m, 2H) 2,91-3,15 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,74-3,86 (m, 4H) 4,05 (t, J=8,35 Hz, 2H) 5,08-5,17 (m, 2H) 5,26-5,38 (m, 2H) 5,97-6,10 (m, 2H) 6,35-6,45 (m, 1H) 7,01-7,08 (m, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,36 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1H) 12,01 (s, 2H).



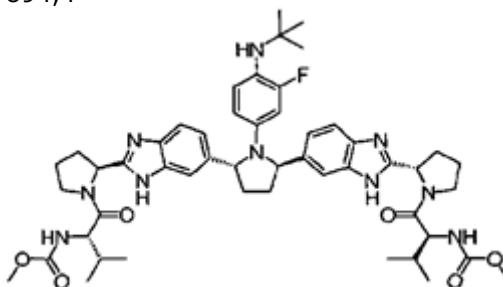
Eksempel 305: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{5$ - $\{(2R,5R)$ -1- $[2,3$ -difluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(metoksykarbonyl)amino$]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

5 **[0836]** ESI+ (m/z): 951,5; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74-0,90 (m, 12H) 1,35-1,41 (m, 2H) 1,44-1,51 (m, 4H) 1,73-1,83 (m, 2H) 1,86-2,02 (m, 6H) 2,14-2,23 (m, 4H) 2,59-2,72 (m, 6H) 3,53 (s, 6H) 3,77-3,84 (m, 4H) 3,97-4,10 (m, 2H) 5,06-5,18 (m, 2H) 5,46-5,56 (m, 2H) 6,36-6,47 (m, 2H) 7,03-7,11 (m, 2H) 7,23-7,45 (m, 6H) 11,95-12,10 (m, 2H)



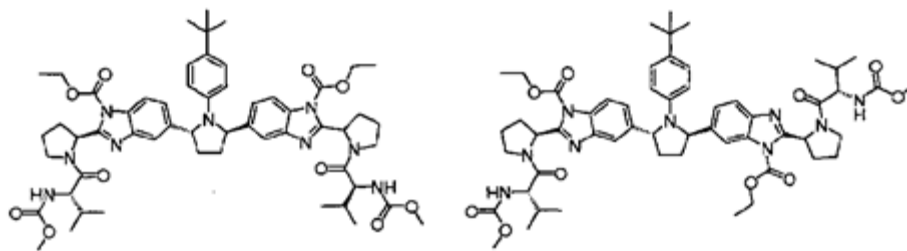
10 Eksempel 306: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2R,5R)$ -1-(4-etoksy-3-fluorfenyl)-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(metoksykarbonyl)amino$]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-henzimidazol-6-yl}-pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

[0837] ESI+ (m/z): 894,4



15 Eksempel 307: metyl- $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{6$ - $\{(2R,5R)$ -1- $[4$ -(tert-butylamino)-3-fluorfenyl]-5- $\{2$ - $\{(2S)$ -1- $\{(2S)$ -2- $\{(metoksykarbonyl)aminno$]-3-metylbutanoyl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl}karbamat

20 **[0838]** ESI+ (m/z): 922; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,75-0,90 (m, 12H) 0,97 (s, 9H) 1,61-1,71 (m, 2H) 1,83-2,04 (m, 6H) 2,12-2,23 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,76-3,86 (m, 4H) 4,01-4,08 (m, 2H) 5,09-5,17 (m, 2H) 5,27-5,37 (m, 2H) 5,98-6,07 (m, 2H) 6,56-6,66 (m, 1H) 7,06 (t, J =7,92 Hz, 2H) 7,19 (s, 1H) 7,27 (d, J =9,00 Hz, 3H) 7,38 (d, J =8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, J =8,13 Hz, 1H) 12,00 (s, 1H) 12,08 (s, 1H)



Eksempel 308: etyl-5- $\{(2R,5R)$ -1-(4-tert-butylfenyl)-5-[1-(etoksykarbonyl)-2- $\{(2S)$ -1-[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-2-yl}-2- $\{(2S)$ -1-[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-benzimidazol-1-karboksylat og etyl-5- $\{(2R,5R)$ -1-(4-tert-butylfenyl)-5-[1-(etoksykarbonyl)-2- $\{(2S)$ -1-[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrrolidin-2-yl}-2- $\{(2S)$ -1-[*N*-(metoksykarbonyl)-L-valyl]pyrrolidin-2-yl}-1*H*-benzimidazol-1-karboksylat

[0839] ESI+ (m/z): 1032,5; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,70-1,04 (m, 12H) 1,08 (s, 9H) 1,33-1,46 (m, 6H) 1,65-1,77 (m, 2H) 1,81-2,13 (m, 8H) 2,20-2,28 (m, 2H) 2,55-2,62 (m, 2H) 3,53 (d, $J=4,23$ Hz, 6H) 3,80-3,92 (m, 4H) 4,04-4,13 (m, 2H) 4,41-4,59 (m, 4H) 5,38-5,49 (m, 2H) 5,66-5,76 (m, 2H) 6,17-6,33 (m, 2H) 6,82-7,00 (m, 3H) 7,18-7,56 (m, 5H) 7,75-7,91 (m, 2H)

[0840] Tittelforbindelsen fra Eksemplene 52, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 245, 247, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 282, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305 og 306 oppviste en EC_{50} -verdi under ca. 0,1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS. Tittelforbindelsen fra Eksemplene 51, 55, 56, 57, 70, 71, 72, 73, 78, 98, 100, 108, 114, 115, 116, 119, 120, 133, 134, 142, 143, 147, 164, 172, 174, 182, 196, 204, 206, 222, 223, 225, 239, 244, 249, 253, 259, 261, 265, 281, 287, 288, 292, 303, 304, 307 og 308 oppviste en EC_{50} -verdi fra ca. 0,1 til ca. 1 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS. Tittelforbindelsen fra Eksemplene 92, 105, 106, 107, 118, 124, 158, 165, 175, 177, 187, 190, 193, 213, 232, 243, 246, 255, 260, 269, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291 og 293 oppviste en EC_{50} -verdi fra ca. 1 til ca. 100 nM i HCV-1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS.

[0841] Foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytisk akseptable salter av hver av forbindelsene i Eksemplene 1-308.

[0842] Når de ble testet ved bruk av HCV 1b-Con1-replikonasayer i nærvær av 5% FBS, oppviste hver av de ovennevnte forbindelser en EC_{50} -verdi under 1 nM.

[0843] Hver forbindelses anti-HCV-aktivitet kan bestemmes ved å måle aktiviteten av luciferase-reportergen i replikon i nærvær av 5% FBS. Luciferase-reportergen plasseres under translasjonell styring av poliovirus-IRES i stedet for HCV-IRES, og HuH-7-celler brukes til å støtte replikasjonen av replikonet.

[0844] Den hemmende aktivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bedømmes ved bruk av diverse assayer som er kjent innen faget. For eksempel kan det brukes to stabile subgenomiske replikoncellerlinjer for karakterisering av forbindelsene i cellekultur: én avledet fra genotype 1a-H77 og den andre avledet fra genotype 1b-Con1, erholdt fra henholdsvis

University of Texas Medical Branch, Galveston, TAX eller Apath, LLC, St. Louis, MO.

Replikonkonstruktene kan være bicistroniske subgenomiske replikoner. Genotype 1a-replikonkonstruktet inneholder NS3-NS5B-kodende region avledet fra H77-stamme av HCV (1a-H77). Replikonet har også en luciferasereporter fra ildflue og en neomycinfosfotransferase (Neo)-selekterbar markør. Disse to kodende regioner, atskilt med FMDV 2a-protease, omfatter det første cistron av det bicistroniske replikonkonstrukt, hvor det andre cistron inneholder NS3-NS5B-kodende region med tilføyelse av adaptive mutasjoner E1202G, K1691R, K2040R og S2204I. 1b-Con1-replikonkonstruktet er identisk med 1a-H77-replikon, unntatt at HCV 5'-UTR, 3'-UTR og NS3-NS5B-kodende region er avledet fra 1b-Con1-stamme, og de adaptive mutasjoner er K1609E, K1846T og Y3005C. I tillegg inneholder 1b-Con1-replikonkonstruktet et poliovirus-IRES mellom HCV-IRES og luciferasegenet. Replikoncellelinjer kan vedlikeholdes i Dulbecco's modifiserte Eagles-medium (MEM) som inneholder 10% (vol/vol) føtalt bovint serum (FBS), 100 IU/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin (Invitrogen) og 200 mg/ml G418 (Invitrogen).

[0845] De hemmende virkninger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen på HCV-replikasjonen kan bestemmes ved å måle aktiviteten av luciferasereportergeren. For eksempel kan replikonholdige celler podes i 96-brønners plater i tettheten 5000 celler per brønn i 100 µl DMEM som inneholder 5% FBS. Følgende dag kan forbindelser fortynnes i dimetylsulfoksid (DMSO) for å generere en 200x stamopløsning i en serie på åtte halv-log-fortynninger. Fortynningsserien kan deretter fortynnes ytterligere 100 ganger i mediet som inneholder 5% FBS. Medium med hemmer tilsettes til overnatten-cellekulturplatene som allerede inneholder 100 µl DMEM med 5% FBS. I assayer som måler den hemmende aktivitet i nærvær av humant plasma, kan mediet fra over natten-cellekulturplatene erstattes med DMEM som inneholder 40% humant plasma og 5% FBS. Cellene kan inkuberes i tre dager i vevkulturinkubatorene, hvorefter man kan tilsette 30 µl Passive Lysis-buffer (Promega) til hver brønn, og deretter kan platene inkuberes i 15 minutter med vipping for å spalte cellene. Luciferinopløsning (100 µl, Promega) kan tilsettes til hver brønn, og luciferaseaktiviteten kan måles med et Victor II-luminometer (Perkin-Elmer). Prosentdelen hemming av HCV-RNA-replikasjonen kan beregnes for hver forbindelseskonsentrasjon, og EC₅₀-verdien kan beregnes ved bruk av ikke-lineær regresjonskurvetilpasning til den 4-parameters logistiske ligning og GraphPad Prism 4-programvare. Ved bruk av de ovenfor beskrevne assayer eller lignende cellebaserte replikonassayer, oppviste representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse en betraktelig hemmende aktivitet mot HCV-replikasjon.

[0846] Foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen. En farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen, som hver har formel I_B.

[0847] I tillegg vedrører foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger omfattende farmasøytisk akseptable salter eller solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Uten begrensning kan farmasøytisk akseptable salter være dobbeltioner eller avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syrer eller baser. Fortrinnsvis beholder et farmasøytisk akseptabelt salt den biologiske virkning av den frie syre eller base av forbindelsen uten overdreven toksisitet, irritasjon eller allergisk respons, har et fornuftig fordel/risiko-forhold, er virksomt for den tenkte bruk, og er ikke biologisk eller på annen måte uønskelig.

[0848] Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen (eller et salt eller solvat derav) og et annet terapeutisk middel. Som illustrasjon og ikke begrensning, kan disse andre terapeutiske midler være valgt fra antivirale midler (f.eks. anti-HIV-midler, anti-HBV-midler eller andre anti-HCV-midler så som HCV-proteasehemmere, HCV-polymerasehemmere, HCV-helikasehemmere, IRES-hemmere eller NS5A-hemmere), antibakterielle midler, antifungale midler, immunomodulatorer,

antikreft- eller kjemoterapeutiske midler, betennelseshemmende midler, antisense-RNA, siRNA, antistoffer eller midler for behandling av cirrhose eller betennelse i leveren. Bestemte eksempler på disse andre terapeutiske midler omfatter, men er ikke begrenset til, ribavirin, α -interferon, β -interferon, pegylert interferon- α , pegylert interferon-lambda, ribavirin, viramidin, R-5158, nitazoksanid, amantadin, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851 (Pharmasset) (nukleosid polymerasehemmer), PSI-938 (Pharmasset) (nukleosid polymerasehemmer), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (nukleosid polymerasehemmer), IDX102, IDX375 (ikke-nukleosid polymerasehemmer), GS-9190 (ikke-nukleosid polymerasehemmer), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (NS5A-hemmer), BMS-791325 (proteasehemmer), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (proteasehemmer), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A-hemmer), A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A-hemmer), INX08189 (Inhibitex) (polymerasehemmer), AZD2836, telaprevir (proteasehemmer), boceprevir (proteasehemmer), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (proteasehemmer), VBY-376, VX-500 (Vertex) (proteasehemmer), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (proteasehemmer), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (proteasehemmer), ITMN-191 (Intermune, Roche) (proteasehemmer), MK-7009 (Merck) (proteasehemmer), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (nukleosid polymerasehemmer), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (nukleosid polymerasehemmer), PF-868554 (Pfizer) (ikke-nukleosid polymerasehemmer), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (NS5A-hemmer), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-450 (Abbott/Enanta) (proteasehemmer), ABT-333 (Abbott) (ikke-nukleosid polymerasehemmer), ABT-072 (Abbott) (ikke-nukleosid polymerasehemmer), ritonavir, en annen cytokrom P450-monooksygenasehemmer eller hvilken som helst kombinasjon derav.

[0849] I én utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) og ett eller flere andre antivirale midler.

[0850] I en annen utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) og ett eller flere andre anti-HCV-midler. For eksempel kan en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatte én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse med formel I_B (eller et salt eller solvat derav) og et middel valgt fra HCV-polymerasehemmere (medregnet nukleoside eller ikke-nukleoside typer polymerasehemmere), HCV-proteasehemmere, HCV-helikasehemmere, CD81-hemmere, cyklofilinhemmere, IRES-hemmere eller NS5A-hemmere.

[0851] I enda en annen utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) og ett eller flere andre antivirale midler, så som anti-HBV, anti-HIV-midler eller anti-hepatitt A-, anti-hepatitt D-, anti-hepatitt E- eller anti-hepatitt G-midler. Ikke-begrensede eksempler på anti-HBV-midler omfatter adefovir, lamivudin og tenofovir. Ikke-begrensede eksempler på anti-HIV-legemidler omfatter ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudin, lamivudin, didanosin, stavudin, tenofovir, zalcitabin, abacavir, efavirenz, nevirapin, delavirdin, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtid, T-1249 eller andre hemmere av HIV-protease, revers transkriptase, integrase eller fusjon. Hvilke som helst andre ønskelige antivirale midler kan også innlemmes i en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, slik en fagperson vil innse.

[0852] I en foretrukket utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en

forbindelse valgt fra Eksempelene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav) og en HCV-proteasehemmer. I en annen foretrukket utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksempelene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav), og en HCV-polymerasehemmer (f.eks. en ikke-nukleosid polymerasehemmer, eller fortrinnsvis en nukleosid polymerasehemmer). I enda en annen foretrukket utførelse omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse (1) en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksempelene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav), (2) en HCV-proteasehemmer og (3) en HCV polymerasehemmer (f.eks. en ikke-nukleosid polymerasehemmer, eller fortrinnsvis en nukleosid polymerasehemmer). Ikke-begrensede eksempler på protease- og polymerasehemmere ble beskrevet ovenfor.

[0853] En farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter typisk en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Ikke-begrensede eksempler på egnede farmasøytisk akseptable bærere/eksipienser omfatter sukkere (f.eks. laktose, glukose eller sukrose), stivelser (f.eks. maisstivelse eller potetstivelse), cellulose eller derivater derav (f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose eller celluloseacetat), oljer (f.eks. jordnøttolje, bomullsfrøolje, safranolje, sesamolje, olivenolje, maisolje eller soyaolje), glykoler (f.eks. propylenglykol), bufrende midler (f.eks. magnesiumhydroksid eller aluminiumhydroksid), agar, algininsyre, pulverformet tragakant, malt, gelatin, talkum, kakaosmør, pyrogenfritt vann, isotonisk salin, Ringers oppløsning, etanol eller fosfatbufferoppløsninger. Smøremidler, fargestoffer, frigivende midler, belegningsmidler, søtstoffer, smaksstoffer eller duftstoffer, konserveringsmidler eller antioksidanter kan også innlemmes i en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0854] De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres på grunnlag av sin administrasjonsrute ved bruk av fremgangsmåter som er velkjent innen faget. For eksempel kan et sterilt injiserbart preparat fremstilles som en steril injiserbar vandig eller oljete suspensjon ved bruk av egnede dispersjons- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Suppositorier for rektal administrasjon kan fremstilles ved å blande legemidler med en egnet ikke-irriterende eksipiens så som kakaosmør eller polyetylen glykoler som er faste ved vanlige temperaturer, men flytende ved rektal temperatur og derfor vil smelte i rektum og frigi legemidlene. Faste doseringsformer for oral administrasjon kan være kapsler, tabletter, piller, pulvere eller granuler. I slike faste doseringsformer kan de aktive forbindelser være blandet med minst ett inert fortynningsmiddel så som sukrose, laktose eller stivelse. Faste doseringsformer kan også omfatte andre substanser i tillegg til inerte fortynningsmidler, så som smøremidler. I tilfellet av kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformene også omfatte bufrende midler. Tabletter og piller kan i tillegg fremstilles med enteriske belegg. Flytende doseringsformer for oral administrasjon kan omfatte farmasøytisk akseptable emulsjoner, oppløsninger, suspensjoner, siruper eller eliksirer som inneholder inerte fortynningsmidler som det er vanlig å bruke innen faget. Flytende doseringsformer kan også omfatte fuktemidler, emulgeringsmidler, suspensjonsmidler, søtstoffer, smaksstoffer eller duftstoffer. De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres i form av liposomer, slik som det beskrives i U.S.-patent nr. 6,703,403. Formulering av legemidler som er aktuelle i foreliggende oppfinnelse beskrives generelt i for eksempel Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES

(Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975) og Lachman, L., utg., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980).

[0855] Enhver forbindelse ifølge oppfinnelsen som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan brukes til å fremstille farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0856] I en foretrukket utførelse formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksemplene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav) i fast dispersjon, hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan dispergeres molekylært i en amorf matrise som omfatter en farmasøytisk akseptabel, hydrofil polymer. Matrisen kan også inneholde et farmasøytisk akseptabelt overflateaktivt middel. Egnert fast dispersjonsteknologi for å formulere en forbindelse ifølge oppfinnelsen omfatter, men er ikke begrenset til, smelteekstrusjon, spraytørking, ko-felning, frysetørking eller andre teknikker for inndamping av løsemiddel, idet med smelteekstrusjon og sprøytetørking er foretrukne. I ett eksempel formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en fast dispersjon omfattende kopovidon og vitamin E-TPGS. I et annet eksempel formuleres en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en fast dispersjon omfattende kopovidon og Span 20.

[0857] En fast dispersjon som beskrives heri kan til minst 30 vekt% utgjøres av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike hydrofile polymerer. Fortrinnsvis utgjøres den faste dispersjon til minst 40 vekt% av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike hydrofile polymerer. Mer foretrukket utgjøres den faste dispersjon til minst 50 vekt% (medregnet f.eks. minst 60 vekt%, 70 vekt%, 80 vekt% eller 90 vekt%) av en farmasøytisk akseptabel hydrofil polymer eller en kombinasjon av slike polymerer. En fast dispersjon som beskrives heri kan også utgjøres til minst 1 vekt% av et farmasøytisk akseptabelt overflateaktivt middel eller en kombinasjon av slike overflateaktive midler. Fortrinnsvis utgjøres den faste dispersjon til minst 2 vekt% av et farmasøytisk akseptabelt overflateaktivt middel eller en kombinasjon av slike overflateaktive midler. Mer foretrukket utgjøres den faste dispersjon til fra 4 vekt% til 20 vekt% av det eller de overflateaktive midler, så som fra 5 vekt% til 10 vekt% av det eller de overflateaktive midler. I tillegg kan en fast dispersjon som beskrives heri til minst 1 vekt% utgjøres av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis minst 5%, medregnet f.eks. minst 10%. I ett eksempel omfatter den faste dispersjon til 5% en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksemplene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav), som er dispergert molekylært i en amorf matriks omfattende 7% Vitamin E-TPGS og 88% kopovidon; den faste dispersjon kan også blandes med andre eksipienser så som mannitol/aerosil (99:1), og vektforholdet mellom den faste dispersjon og de øvrige eksipienser kan variere fra 5:1 til 1:5, hvor 1:1 er foretrukket. I et annet eksempel omfatter den faste dispersjon 5% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksemplene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat derav), som er molekylært dispergert i en amorf matriks omfattende 5% Span 20 og 90% kopovidon; den faste dispersjon kan også blandes med andre eksipienser så som mannitol/aerosil (99:1), den faste dispersjon kan også blandes med andre eksipienser så som mannitol/aerosil (99:1), og vektforholdet mellom den faste dispersjon og de øvrige eksipienser kan variere fra 5:1 til 1:5, idet 1:1 er foretrukket.

[0858] Forskjellige additiver kan også innlemmes i eller blandes med den faste dispersjon. For eksempel kan det brukes minst ett additiv valgt fra flytregulerende midler, bindemidler, smøremidler, fyllstoffer, desintegrasjonsmidler, plastifiseringsmidler, fargestoffer eller stabiliserende midler ved komprimering av den faste dispersjon til tabletter. Disse additiver kan blandes med en malt eller kvernet fast dispersjon før sammenpressingen. Desintegrasjonsmidler fremmer en rask desintegrasjon av den pressede tablett i magen, og holder de frigitte granuler atskilt fra hverandre. Ikke-begrensede eksempler på egnede desintegrasjonsmidler er fornettede polymerer så som fornettet polyvinylpyrrolidon, fornettet natriumkarboksymetylcellulose eller natriumcruskarmellose. Ikke-begrensede eksempler på egnede fyllstoffer (også benevnt bulkstoffer) er laktosemonohydrat, kalsiumhydrogenfosfat, mikrokrySTALLinsk cellulose (f.eks. Avicell), silikater, spesielt silisiumdioksid, magnesiumoksid, talkum, potet- eller maisstivelse, isomalt eller polyvinylalkohol. Ikke-begrensede eksempler på egnede flytregulerende stoffer omfatter høyt dispergert silika (f.eks. kolloidalt silika så som Aerosil) og animalske eller vegetabiliske fetter eller vokser. Ikke-begrensede eksempler på egnede smøremidler omfatter polyetylglykol (f.eks. med en molekylvekt fra 1000 til 6000), magnesium- og kalsiumstearater, natriumstearyl fumarat og lignende. Ikke-begrensede eksempler på stabilisatorer omfatter antioksidanter, lysstabilisatorer, radikalinnfangere eller stabilisatorer mot mikrobielt angrep.

[0859] Heri beskrives fremgangsmåter ved bruk av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) for å hemme HCV-replikasjon. Fremgangsmåtene omfatter å bringe celler som er infisert med HCV-virus, i berøring med en virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller solvat derav), hvorved man inhiberer replikasjonen av HCV-virus i cellene. Anvendt heri betyr å "inhibere" å betraktelig redusere, eller oppheve, aktiviteten som skal hemmes (f.eks. viral replikasjon). I mange tilfeller kan representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse redusere replikasjonen av HCV-virus (f.eks. i et HCV-replikonassay slik som beskrevet ovenfor) med minst 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% eller mer.

[0860] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan hemme én eller flere HCV-subtyper. Eksempler på HCV-subtyper som er mottakelige for foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, HCV-genotyper 1, 2, 3, 4, 5 og 6, medregnet HCV-genotyper 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a eller 4a. I én utførelse brukes én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å hemme replikasjonen av HCV-genotype 1a. I en annen utførelse brukes én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å hemme replikasjonen av HCV-genotype 1b. I enda en annen utførelse brukes en forbindelse eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) til å hemme replikasjonen av både HCV-genotype 1a og 1b.

[0861] Heri beskrives fremgangsmåter ved bruk av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter eller solvater derav) for å behandle HCV-infeksjon. Fremgangsmåtene omfatter typisk å administrere en terapeutisk virksom mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt, et solvat eller en prodroge derav), eller en farmasøytisk sammensetning omfattende disse, til en HCV-pasient, hvorved det virale nivå av HCV i blodet eller leveren av pasienten reduseres. Anvendt heri viser begrepet "å behandle" til å reversere, lindre, hemme progresjonen av eller forhindre forstyrrelsen eller tilstanden, eller ett eller flere symptomer på en slik forstyrrelse eller tilstand som begrepet vedrører. Begrepet "behandling" viser til det å behandle. I én utførelse omfatter fremgangsmåtene å administrere en terapeutisk virksom mengde av to eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (eller salter, solvater eller prodroger derav), eller en farmasøytisk sammensetning omfattende disse, til en HCV-pasient, hvorved det virale nivå av HCV i blodet eller leveren til pasienten reduseres.

[0862] En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller solvat derav) kan administreres som eneste aktive farmasøytiske middel eller i kombinasjon med et annet ønskelig legemiddel, så som andre anti-HCV-midler, anti-HIV-midler, anti-HBV-midler, anti-hepatitt A-midler, anti-hepatitt D-midler, anti-hepatitt E-midler, anti-hepatitt G-midler eller andre antivirale midler. Enhver forbindelse som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan brukes i fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse. I én utførelse av en fremgangsmåte ved behandling av HCV-infeksjon, omfatter fremgangsmåten å administrere en forbindelse ifølge oppfinnelsen (en forbindelse med formel I_B eller fortrinnsvis en forbindelse valgt fra Eksempelene 113, 114, 118-120, 124, 134, 163, 164, 166, 177, 184, 188, 226, 228, 229, 234, 245-249, 251, 252, 256-258, 262, 264, 265, 271, 300, 302, 304 og 305, eller et salt eller solvat eller derav), interferon og ribavirin til en HCV-pasient. Interferonet er fortrinnsvis α -interferon, og mer foretrukket pegylert interferon- α så som PEGASYS (peginterferon alfa-2a).

[0863] En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse (eller et salt eller løsemiddel derav) kan administreres til en pasient i en enkelt dose eller oppdelte doser. En typisk daglig dosering kan uten begrensning variere fra 0,1 til 200 mg/kg kroppsvekt, så som fra 0,25 til 100 mg/kg kroppsvekt. Enkelt dosesammensetninger kan inneholde disse mengder eller submultipler derav for å sammen gi den daglige dose. Fortrinnsvis inneholder hver dosering en tilstrekkelig mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som virksomt reduserer den virale HCV-belastning i blodet eller leveren av pasienten. Mengden aktiv ingrediens, eller aktive ingredienser som slås sammen, for å danne en enkelt doseringsform, kan variere avhengig av verten som skal behandles, og den bestemte administrasjonsmåte. Det vil være åpenbart at det bestemte dosenivå for en pasient vil avhenge av diverse faktorer medregnet aktiviteten av den bestemte forbindelse som brukes, alderen, kroppsvekten, den generelle helsetilstand, kjønn, kostholdet, administrasjonstidspunktet, administrasjonsruten, utsondringshastigheten, legemiddelkombinasjon og alvoret av den bestemte sykdom som skal teraperes.

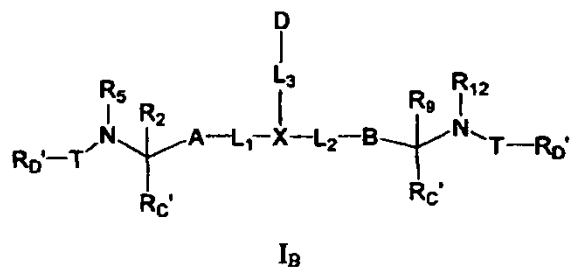
[0864] De farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes til å behandle HCV-infeksjon. Fremgangsmåtene omfatter typisk å administrere en farmasøytisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse til en HCV-pasient, hvorved den virale HCV-belastning i blodet eller leveren av pasienten reduseres. Enhver farmasøytisk sammensetning som beskrives heri kan brukes i fremgangsmåtene.

[0865] Forbindelsene eller saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for fremstilling av legemidler for behandling av HCV-infeksjon. Enhver forbindelse ifølge oppfinnelsen som beskrives heri, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan brukes til å fremstille legemidler ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0866] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være isotopisk substituerte. Foretrukne isotopiske substitusjoner omfatter substitusjoner med stabile eller ikke-radioaktive isotoper så som deuterium, ¹³C, ¹⁵N eller ¹⁸O. Innlemmelse av et tungt atom, så som anvendelse av deuterium i stedet for hydrogen, kan gi opphav til en isotopvirkning som kunne endre legemidlets farmakokinetikk. I ett eksempel erstattes minst 5 mol% (f.eks. minst 10 mol%) av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med deuterium. I et annet eksempel erstattes minst 25 mol% av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med deuterium. I et ytterligere eksempel erstattes minst 50, 60, 70, 80 eller 90 mol% av hydrogenet i en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med deuterium. Den naturlige forekomst av deuterium er omtrent 0,015%. Deuteriumsubstitusjon eller -anrikning kan uten begrensning oppnås ved å enten erstatte protoner med deuterium, eller ved å syntetisere molekylet med anrikede eller substituerte utgangsstoffer. Andre metoder som er kjent innen faget kan også brukes for isotopiske substitusjoner.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I_B, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,



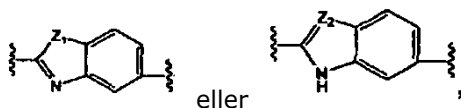
hvor:

5 X er 3- til 12-leddet heterocyklus, og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A;

hver av L₁ og L₂ er uavhengig valgt fra binding; eller C₁-C₆-alkylen, C₂-C₆-alkenylen eller C₂-C₆-alkynylen, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med ett eller flere R_L;

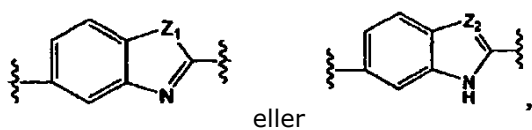
10 L₃ er binding eller -L₅-K-L₅'-, hvor K er valgt fra binding, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_B)-, -N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)O-, -OC(O)N(R_B)-, -N(R_B)S(O)-, -N(R_B)S(O)₂-, -S(O)N(R_B)-, -S(O)₂N(R_B)-, -C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)N(R_B')-, -N(R_B)SO₂N(R_B')-, eller -N(R_B)S(O)N(R_B')-;

A er



15 og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A;

B er



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A;

Z₁ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra O, S, NH eller CH₂;

20 Z₂ er uavhengig valgt ved hver forekomst fra N eller CH;

D er C₃-C₁₂-karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, som er substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A, hvor J er C₃-C₁₂-karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A, eller J er -SF₅;

hver R_C' er uavhengig valgt fra R_C;

hver R_D' er uavhengig valgt fra R_D ;

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

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

10 T er uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding, $-L_S-$, $-L_S-M-L_S-$ eller $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$, hvor hver M og M' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding, $-O-$, $-S-$, $-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S-(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_{20}-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S-(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$, C_3-C_{12} -karbocyklus eller 3- til 12-leddet heterocyklus, og hvor hver nevnte C_3-C_{12} -karbocyklus og 3- til 12-leddede heterocyklus uavhengig kan være valgfritt substituert ved hver forekomst med ett eller flere R_A ;

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

15 R_A er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano eller $-L_S-R_E$, hvor to hosliggende R_A , tatt sammen med atomene som de er bundet til og eventuelle atomer mellom atomene som de er bundet til, valgfritt kan danne karbocyklus eller heterocyklus;

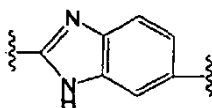
20 hver av R_B og R_B' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen; eller C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl eller C_2-C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro,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

30 R_C er uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen, halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl eller C_2-C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocyklus eller heterocyklus i R_C uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere
35 substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkynyl, C_1-C_6 -haloalkyl, C_2-C_6 -haloalkenyl eller C_2-C_6 -haloalkynyl;

R_E er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-O(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$, $-N(R_S)-$

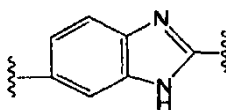
- $\text{SO}_2\text{R}_5'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5\text{R}_5')$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5'\text{R}_5'')$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5'\text{R}_5'')$, $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}_5$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}_5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_5$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{OR}_5'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5\text{R}_5')$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{S}(\text{O})-\text{R}_5'$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5\text{R}_5')$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})-\text{R}_5'$; eller C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra
- 5 halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl eller cyano; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl;
- 10 R_L er uavhengig valgt ved hver forekomst fra halogen, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, cyano, $-\text{O}-\text{R}_5$, $-\text{S}-\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{N}(\text{R}_5\text{R}_5')$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5\text{R}_5')$ eller $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{R}_5'$; eller C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra
- 15 cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl;
- hver av L_5 , L_5' og L_5'' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra binding; eller C_1 - C_6 -alkylen, C_2 - C_6 -alkenylen eller C_2 - C_6 -alkynylen, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med ett eller flere R_L ; og
- 20 hver av R_5 , R_5' og R_5'' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra hydrogen; C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl eller C_2 - C_6 -alkynyl, som hver uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; eller 3- til 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus; hvor hver 3- til 6-leddede karbocyklus eller
- 25 heterocyklus i R_5 , R_5' eller R_5'' uavhengig valgfritt kan være substituert ved hver forekomst med én eller flere substituenten valgt fra halogen, hydroksy, merkapt, amino, karboksy, nitro, okso, fosfonoksy, fosfono, tiokso, formyl, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, C_2 - C_6 -haloalkenyl eller C_2 - C_6 -haloalkynyl.

2. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor A er



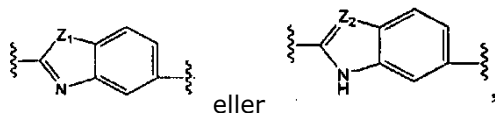
30

og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; og B er

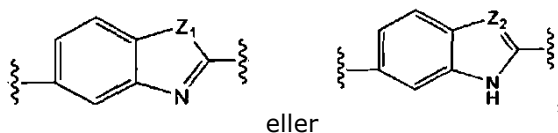


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

3. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor: A er



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; B er



og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

- 5 D er C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, som er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

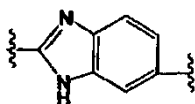
Z_1 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra O, S, NH eller CH_2 ;

Z_2 er uavhengig valgt ved hver forekomst fra N eller CH;

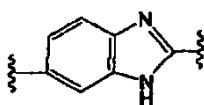
L_1 , L_2 og L_3 er binding;

- 10 T- R_D' er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$, hvor L_Y' er C_1 - C_6 -alkylen og valgfritt er substituert med én eller flere substituerter valgt fra R_L .

4. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor: A er



- 15 og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ; B er

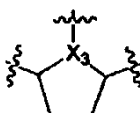


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

D er C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus, som er substituert med J og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

- 20 J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

X er

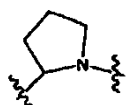


og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A , hvor X_3 er N og er direkte bundet til $-L_3-D$;

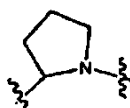
L_1 , L_2 og L_3 er binding; og

- hver $-T-R_D'$ er uavhengig valgt fra $-C(O)-L_Y'-R_D'$, $-C(O)O-L_Y'-R_D''$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ eller $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, og hvor hver L_Y' uavhengig er L_S' .

5. Forbindelse eller salt ifølge krav 4, hvor hver $-T-R_D'$ er uavhengig valgt fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$; og R_2 og R_5 , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner

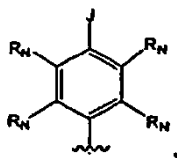


- 10 som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A ; og R_9 og R_{12} , tatt sammen med atomene som de er bundet til, danner



som valgfritt kan være substituert med ett eller flere R_A .

6. Forbindelse eller salt ifølge krav 5, hvor D er



- 15 og hver R_N er uavhengig valgt fra R_D , og J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A .

7. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor

- D er C_5 - C_6 -karbocyklus eller 5- til 6-leddet heterocyklus som er substituert med J og valgfritt substituert med ett eller flere R_A ,

J er C_3 - C_6 -karbocyklus eller 3- til 6-leddet heterocyklus og er valgfritt substituert med ett eller flere R_A ;

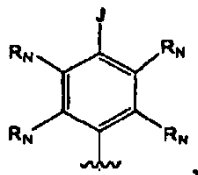
hver av L_1 og L_2 er uavhengig binding eller C_1 - C_6 -alkylen, og L_3 er binding, C_1 - C_6 -alkylen eller $-C(O)-$, og L_1 , L_2 , og

- 25 L_3 uavhengig kan være valgfritt substituert med ett eller flere R_L ;

T er uavhengig valgt ved hver forekomst fra $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ eller $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$, hvor L_Y' er C_1-C_6 -alkylen og valgfritt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra R_L .

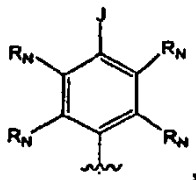
8. Forbindelse eller salt ifølge krav 7, hvor L_1 , L_2 og L_3 er binding.

5 **9.** Forbindelse eller salt ifølge krav 7, hvor D er



hvor hver R_N er uavhengig valgt fra R_D .

10. Forbindelse eller salt ifølge krav 7, hvor L_1 , L_2 og L_3 er binding, og D er



10 og hvor hver R_N er uavhengig valgt fra R_D .

11. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse er metyl- $\{(2S)-1-[(2S)-2-\{5-[(2R,5R)-1-[3-fluor-4-(piperidin-1-yl)fenyl]-5-\{2-[(2S)-1-\{(2S)-2-[(metoksykarbonyl)amino]-3-metylbutanoyl\}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl\}pyrrolidin-2-yl]-1H-benzimidazol-2-yl\}-pyrrolidin-1-yl]-3-metyl-1-oksobutan-2-yl\}karbammat$.

15 **12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 11.