



(12) PATENT

(11) 344334

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 233/16 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

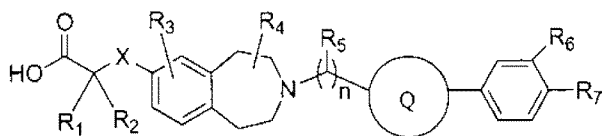
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20084847	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.04.17 PCT/US2007/066772
(22)	Inng.dag	2008.11.18	(85)	Videreføringsdag	2008.11.18
(24)	Løpedag	2007.04.17	(30)	Prioritet	2006.04.18, US, 60/793,001
(41)	Alm.tilgj	2008.12.16			
(45)	Meddelt	2019.11.04			

(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, Belgia
(72)	Oppfinner	Keith T Demarest, 1 Newell Road, NJ08822 FLEMINGTON,, USA Patricia Pelton, 6 Rice Lane, NJ07853 LONG VALLEY, USA Yan Zhang, 1259 Tressler Drive, PA19034 FORT WASHINGTON, USA Kuo Gee-Hong, 3 Traveller Way, NJ07076 SCOTCH PLAINS, USA Lan Shen, 2468 Rikkard Drive, CA91362 THOUSAND OAKS, USA Songfeng Lu, 75 Vones Lane, NJ08869 RARITAN, USA
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Benzoazepinoksydedyksyrederivater som PPAR-deltaagonister anvendt for å øke HDL-C, lavere LDL-C og lavere kolesterol
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2005/041959 A1, EP 1445258 A1
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser med Formel (I)



Formel (I)

anvendelige som PPAR agonister. Farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for behandling av en eller flere tilstander som inkluderer, men er ikke begrenset til, diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi, og hypo-HDLkolesterolemi), aterosklerose, fedme, og andre forstyrrelser relatert til lipidmetabolisme og energihomeostase komplikasjoner derav, ved anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også beskrevet.

Peroksisomproliferator-aktiverte reseptorer (PPARer) anses å være metabolitiske sensorer som regulerer ekspresjon av gener involvert i glukose og lipidhomeostase. De er medlemmer av nukleær superfamilie til RXR heterodimerer og er ligand-aktiverte transkripsjonsfaktorer. Agonister av PPAR α (f.eks. Gemfibrozil) og PPAR Δ (f.eks. Avandia®) undertyper anvendes for behandling av dyslipidemier og diabetes, respektivt. Hver reseptor har en bestemt vevsdeling med PPAR α som viser høyest ekspresjon i leveren, PPAR Δ i adiposevev og PPAR δ som har den bredeste fordelingen værende alle stedsværende uttrykt hos voksne rotter (Braissant et al., 1996) og hos mennesker, hvor ekspresjonen blir funnet i mange vevstyper involvert i lipidmetabolisme som inkluderer lever, nyre, abdominaladipose og skjelettmuskel (Auboeuf et al., 1997).

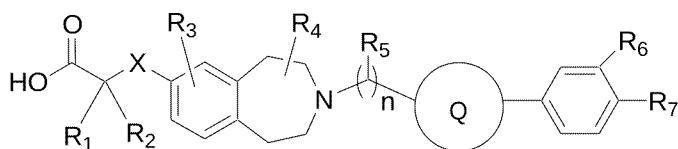
Nylige potente ligander for PPAR δ har blitt publisert som gir en bedre forståelse av deres funksjon i lipidmetabolisme (Barak et al, 2002; Oliver et al., 2001; Tanaka et al, 2003; Wang et al., 2003). Hovedeffekten til disse forbindelsene i db/db mus (Leibowitz et al., 2000) og resusaper med fedme (Oliver et al., 2001) var en økning i høytetthetslipoproteinkolesterol (HDL-C) og en reduksjon i triglyserider med liten effekt på glukose (selv om insulinnivåer ble redusert hos aper). HDL-C tjener til å fjerne kolesterol fra perifere celler gjennom en prosess som kalles reverse kolesteroltransport. Det første og hastighetsbegrensende trinnet, som er en overføring av cellulær kolesterol og fosfolipider til apolipoprotein A-I komponenten til HDL, medieres med ATP-bindingskassettransporteren A1 (ABCA1) (Lawn et al., 1999). PPAR δ aktivering øker HDL-C gjennom transkripsjonsregulering av ABCA1 (Oliver et al., 2001). Derfor, ved å indusere ABCA1 mRNA i makrofager kan PPAR δ agonister øke HDL-C nivåer hos pasienter og fjerne overskudd kolesterol fra lipidtilsatte makrofager, en av de viktigste spillerne i aterosklerotisk lesjonsutvikling. Dette vil være en alternativ behandling til statinlegemidler, som viser liten effekt på HDL-C og først og fremst reduserer LDL-C eller fibraten, den eneste markedsførte PPAR α agonisten, som har lavt potensiale og induserer kun moderat HDL-C hevinger. I tillegg, som fibrater, har PPAR δ agonister potensiale med også å redusere triglyserider, en ytterligere risikofaktor for kardiovaskulær sykdom.

Eksempler på kjente PPAR δ agonister på forskjellige måter anvendt for hyperlipidemi, diabetes eller aterosklerose inkluderer L-165041 (Leibowitz et al., 2000) og GW501516 (Oliver et al., 2001). Det er et kontinuerlig behov for nye

PPAR δ agonister. Det er et ytterligere behov for nye PPAR δ agonister som øker HDL-C, reduserer LDL-C og/eller reduserer kolesterol. Det er et ytterligere behov for nye PPAR δ agonister for behandling av diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose, fedme og andre forstyrrelser relatert til lipidmetabolisme og energihomeostase komplikasjoner derav.

10

Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse med formel (I):



Formel (I)

15

hvor:

X er en kovalent binding , O eller S;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

20

R₃ er H;

R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;

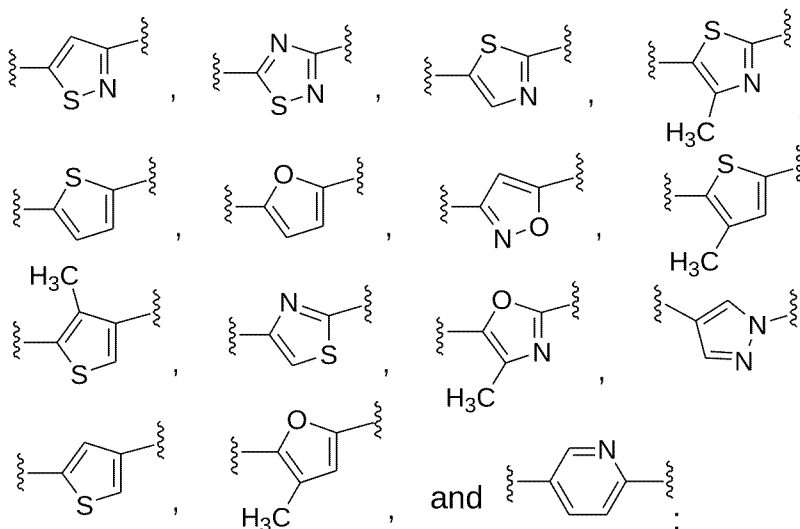
25

R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

n er 1; og

30

Q er valgt fra gruppen som består av



og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

5

Foreliggende oppfinnelse angår videre farmasøytiske sammensetninger som inneholder en eller flere forbindelser med Formel (I). Videre angår oppfinnelsen slike forbindelser og sammensetninger for anvendelse for behandling eller hindring av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritable tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose og fedme.

15

Slik det anvendes heri er følgende understrekede begreper tiltenkt å ha følgende betydninger:

“C_{a-b}” (hvor a og b er heltall) refererer til et radikal som inneholder fra a til b karbonatomer inklusive. For eksempel betegnes C₁₋₃ et radikal som inneholder 1, 2 eller 3 karbonatomer.

“Alkyl” refererer til et mettet eller umettet, forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent hydrokarbonradikal avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et moralkan, alken eller alkyn. Typiske alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl; etyl; slike som etanlyl, etenyl, etynyl;

propyler slike som propan-1-yl, propan-2-yl, cyklopropan-1-yl, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl, cykloprop-1-en-1-yl; cykloprop-2-en-1-yl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, etc.; butyler slike som butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, cyklobutan-1-yl, but-1-en-1-yl, 5 but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, cyklobut-1-en-1-yl, cyklobut-1-en-3-yl, cyklobuta-1,3-dien-1-yl, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, etc.; og lignende. Der spesifikke mettetthetsnivåer er tiltenkt blir nomenklaturen “alkanyl”, “alkenyl” og/eller “alkynyl” anvendt, slik det er definert nedenfor. I foretrukne 10 utførelsesformer er alkylgruppene (C_1-C_6) alkyl, med (C_1-C_3) værende særlig foretrukket. Cyklisk alkyl kan for eksempel være C_{3-10} alkyl; foretrukket er cykloalkyl C_{3-7} cykloalkyl.

“Alkanyl” refererer til et mettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent 15 hydrokarbonradikal avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et moralkan. Typiske alkanylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, metanyl; etanyl; propanyler slike som propan-1-yl, propan-2-yl, cyklopropan-1-yl, etc.; butanyler slike som butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, cyklobutan-1-yl, etc.; og lignende. I 20 foretrukne utførelsesformer er alkanylgruppene (C_{1-8}) alkanyl, med (C_{1-3}) værende særlig foretrukket.

“Alkenyl” refererer til et umettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent hydrokarbonradikal som har minst en karbon-karbon dobbeltbinding avledet ved 25 fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et moralken. Alkylet kan være enten i cis eller transkonformasjon om dobbeltbindingene. Typiske alkenylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl; propenyler slike som prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl, prop-2-en-2-yl, cykloprop-1-en-1-yl; cykloprop-2-en-1-yl; butenyler slike som but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 30 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, cyklobut-1-en-1-yl, cyklobut-1-en-3-yl, cyklobuta-1,3-dien-1-yl, etc.; og lignende.

“Alkynyl” refererer til et umettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent 35 hydrokarbonradikal som har minst en karbon-karbon trippelbinding avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et moralkyn. Typiske

alkynylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, etynyl; propynyler slike som prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, etc.; butynyler slike som but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, etc.; og lignende.

- 5 “Heteroalkyl” og “heteroalkanyl” refererer til alkyl eller alkanyl radikaler, respektivt, hvori et eller flere karbonatomer (og eventuelt nødvendige assosierte hydrogenatomer) er uavhengig erstattet med de samme eller forskjellige heteroatomer (som inkluderer eventuelt nødvendig hydrogen eller andre atomer). Typiske heteroatomer for å erstatte karbonatomene inkluderer, men er ikke
- 10 begrenset til, N, P, O, S, Si, etc. Foretrukne heteroatomer er O, N og S. Således kan heteroalkanylradikaler inneholde et eller flere av de samme eller forskjellige heteroatomgrupper, som for eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, epoksy (–O–), epidioksy (–O–O–), tioeter (–S–), epiditio (–SS–), epoksytio (–O–S–), epoksyimino (–O–NR'–), imino (–NR'–), biimino (–NR'–NR'–), azino (=N–N=),
- 15 azo (–N=N–), azoksy (–N–O–N–), azimino (–NR'–N=N–), fosfano (–PH–), λ^4 –sulfano (–SH₂–), sulfonyl (–S(O)₂–), og lignende, hvor hver R' er uavhengig hydrogen eller (C₁–C₆) alkyl.

- “Aryl” refererer til et monovalent aromatisk hydrokarbonradikal avledet ved fjerning
- 20 av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et moraromatisk ringsystem. Typiske arylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra aceantrylen, acenaftyle, acefenantrylen, antracen, azulen, benzen, krysen, koronen, fluoranthen, fluoren, heksacen, heksafen, heksalen, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naftalen, oktacen, oktafen, oktalen, ovalen, penta–2,4–dien, pentacen,
- 25 pentalen, pentafen, perylen, fenalen, fenantren, picen, pleiaden, pyren, pyrantren, rubicen, trifenylen, trinaftalen og lignende. I foretrukne utførelsesformer er arylgruppen (C₅₋₂₀) aryl, med (C₅₋₁₀) værende særlig foretrukket. Særlig foretrukne arylgrupper er fenyl og naftylgrupper.

- 30 “Arylalkyl” refererer til en acyklisk alkylgruppe hvori et av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et terminalt karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Typiske arylalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, benzyl, 2-fenyletan-1-yl, 2-fenyleten-1-yl, naftylmetyl, 2-naftyletan-1-yl, 2-naftyleten-1-yl, naftobenzyl, 2-naftofenyletan-1-yl og lignende. Der spesifikke bestanddeler er
- 35 tiltenkt blir nomenklaturen arylalkanyl, arylakenyl og/eller arylalkynyl anvendt. I foretrukne utførelsesformer er arylalkylgruppen (C₆₋₂₆) arylalkyl, f.eks. alkanyl,

alkenyl eller alkynylbestanddelen til arylalkylgruppen er (C_{1-6}) og arylbestanddelen er (C_{5-20}). I særlig foretrukne utførelsesformer er arylalkylgruppen (C_{6-13}), f.eks. alkanyl, alkenyl eller alkynylbestanddelen til arylalkylgruppen er (C_{1-3}) og arylbestanddelen er (C_{5-10}). Enda mer foretrukne arylalkylgrupper er

5 fenylalkanyler.

“Alkanyloksy” refererer til et mettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent hydrokarbon alkoholradikal avledet ved fjerning av hydrogenatomet fra hydroksidoksygenet til alkoholen. Typiske alkanyloksygrupper inkluderer, men er

10 ikke begrenset til, metanyloksy; etanyloksy; propanyloksygrupper slike som propan-1-yloksy ($CH_3CH_2CH_2O-$), propan-2-yloksy ($(CH_3)_2CHO-$), cyklopropan-1-yloksy, etc.; butanyloksygrupper slike som butan-1-yloksy, butan-2-yloksy, 2-metyl-propan-1-yloksy, 2-metyl-propan-2-yloksy, cyklobutan-1-yloksy, etc.; og lignende. I foretrukne utførelsesformer er

15 alkanyloksygruppene (C_{1-8}) alkanyloksygrupper, med (C_{1-3}) værende særlig foretrukket.

“Heteroaryl” refererer til et monovalent heteroaromatisk radikal avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt atom til et morheteroaromatisk ringsystem.

20 Typiske heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra karbazol, imidazol, indazol, indol, indolin, indolizin, isoindol, isoindolin, isoquinolin, isotiazol, isoksazol, naftyridin, oksadiazol, oksazol, purin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrrole, pyrrolizin, quinazolin, quinolin, quinolizin, quinoksalin, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofen, triazol, xanten, og

25 lignende. I foretrukne utførelsesformer er heteroarylgruppen et 5–20 heteroaryl, med 5–10 leddet heteroaryl værende særlig foretrukket.

“Cykloheteroalkyl” refererer til et mettet eller umettet monocyklisk eller bicyklisk alkylradikal hvori et karbonatom er erstattet med N, O eller S. I visse spesifikke

30 utførelsesformer kan cykloheteroalkylet inneholde opptil fire heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av N, O og S. Typiske cykloheteroalkylbestanddeler inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra imidazolidin, morpholin, piperazin, piperidin, pyrazolidin, pyrrolidin, quinuklidin, og lignende. I foretrukne utførelsesformer er cykloheteroalkylet et 3-6

35 leddet cykloheteroalkyl.

“Cykloheteroalkanyl” refererer til et mettet monocyklisk eller bicyklisk alkanyl-radikal hvori et karbonatom er erstattet med N, O eller S. I visse spesifikke utførelsesformer kan cykloheteroalkanylet inneholde opptil fire heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av N, O og S. Typiske

- 5 cykloheteroalkanylbestanddeler inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra imidazolidin, morpholin, piperazin, piperidin, pyrazolidin, pyrrolidin, quinuklidin, og lignende. I foretrukne utførelsesformer er cykloheteroalkanylet et 3-6 leddet cykloheteroalkanyl.

- 10 “Cykloheteroalkenyl” refererer til et mettet monocyklisk eller bicyklisk alkenyl-radikal hvori et karbonatom er erstattet med N, O eller S. I visse spesifikke utførelsesformer kan cykloheteroalkenylet inneholde opptil fire heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen som består av N, O og S. Typiske cykloheteroalkenyl-
bestanddeler inkluderer, men er ikke begrenset til, radikaler avledet fra imidazolin,
15 pyrazolin, pyrrolin, indolin, pyran, og lignende. I foretrukne utførelsesformer er cykloheteroalkanylet et 3-6 leddet cykloheteroalkanyl.

Begrepet “substitutert” refererer til et radikal hvori et eller flere hydrogenatomer er hver uavhengig erstattet med de samme eller forskjellige substituenten. Typiske

- 20 substituenten inkluderer, men er ikke begrenset til, $-X$, $-R$, $-O^-$, $=O$, $-OR$, $-O-OR$, $-SR$, $-S^-$, $=S$, $-NRR$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NCO$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHOH$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)X$, $-C(S)R$, $-C(S)X$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$ og $-C(NR)NRR$, hvor hver X er
25 uavhengig et halogen (foretrukket $-F$, $-Cl$ eller $-Br$) og hver R er uavhengig $-H$, alkyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, alkyliden, alkylidyn, aryl, arylalkyl, arylheteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl eller heteroaryl-heteroalkyl, som definert heri.

Foretrukne substituenten inkluderer hydroksy, halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkanyloksy, fluorinert alkanyloksy, fluorinert alkyl, C_{1-8} alkyltio, C_{3-8} cykloalkyl,

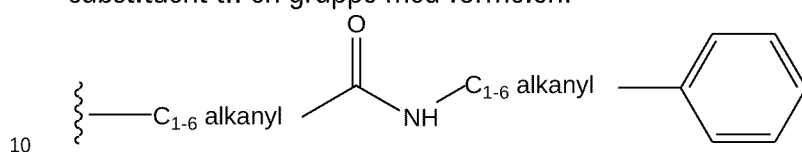
- 30 C_{3-8} cykloalkanyloksy, nitro, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-8} dialkylamino, C_{3-8} cykloalkylamino, cyano, karboksy, C_{1-7} alkanyloksykarbonyl, C_{1-7} alkylkarbonyloksy, formyl, karbamoyl, fenyl, aroyl, karbamoyl, amidino, $(C_{1-8}$ alkylamino)karbonyl, (arylamino)karbonyl og aryl(C_{1-8} alkyl)karbonyl.

- 35 Med referanse til substituenten betyr begrepet “uavhengig” at når mer enn en av slik substituent er mulig, kan slike substituenten være like eller forskjellige fra hverandre.

I en hvilken som helst struktur som inneholder symbolet ζ , betegner det symbolet lokaliseringene av de åpen valensene hvor den bestemte strukturen er bundet til resten av molekylet.

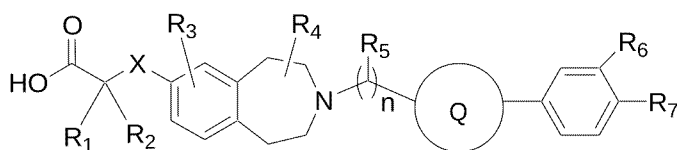
5

Gjennom foreliggende beskrivelse er den terminale delen til den angitte sidekjeden beskrevet først, fulgt av den tilstøtende funksjonaliteten mot bindingspunktet. Således refererer for eksempel en “fenylC₁₋₆alkanylaminokarbonylC₁₋₆alkyl” substituent til en gruppe med formelen:



Foreliggende oppfinnelse angår sammensetninger som innbefatter en forbindelse med Formel (I) for anvendelse som PPAR delta agonister:

15 hvori:



Formel (I)

hvor:

20 X er en kovalent binding, O eller S;

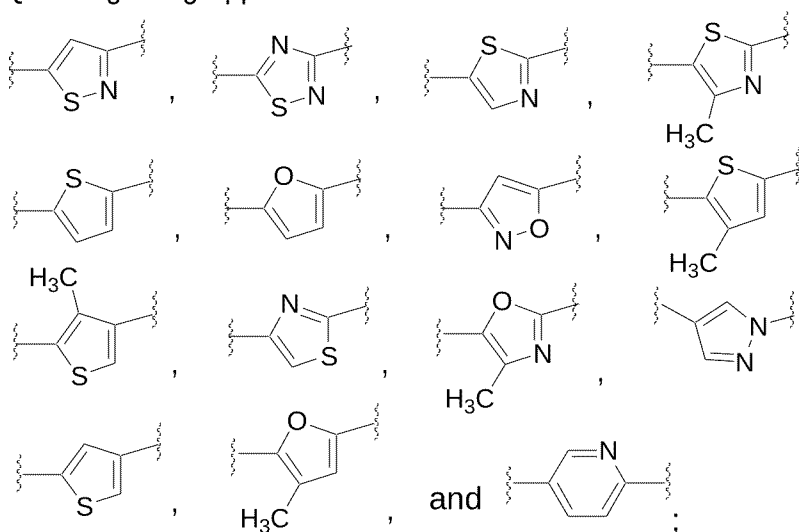
R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

R₃ er H;

25 R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl–C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy–C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy–C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;30 R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

n er 1; og

Q er valgt fra gruppen som består av

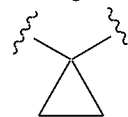


og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable
5 salter derav.

Særlig angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I) hvori:

X er 0; eller

10 R₁ og R₂ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₅cykloalkyl og mer særlig R₁ og R₂ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og CH₃, eller R₁, R₂



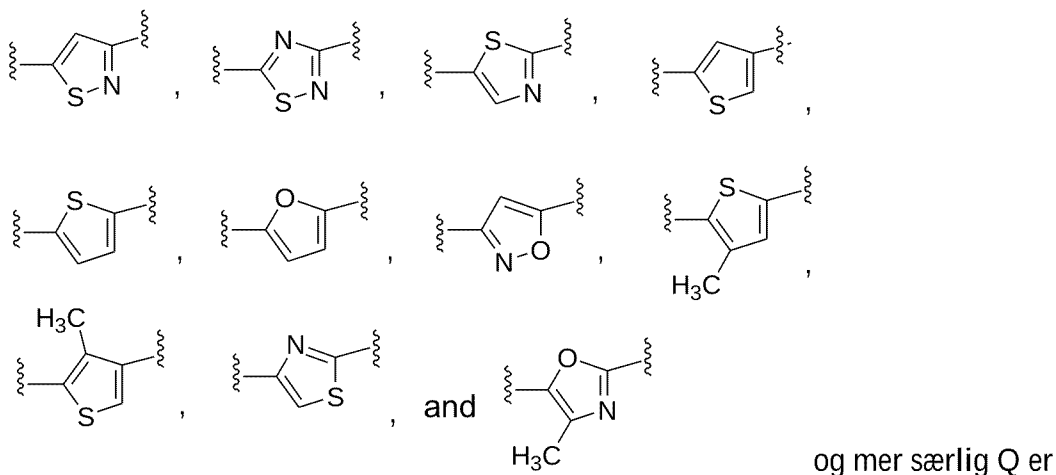
og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne  ; eller

R₄ og R₅ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og C₁₋₈alkyl og mer særlig R₅ er H, CH₃, eller -CH₂CH₃; eller

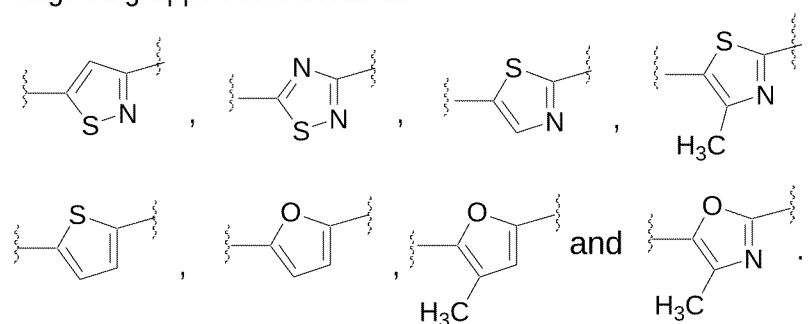
15 R₆ og R₇ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, halo substitueret C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substitueret C₁₋₃alkoksy, og mer særlig er R₆ H og R₇ er valgt fra gruppen som består af halo, halo substitueret C₁₋₃alkyl og halo substitueret C₁₋₃alkoksy, og mer særlig er R₇ valgt fra gruppen som består af F, CF₃, og –O–CF₃; eller

20 Q er valgt fra gruppen som består av

10



valgt fra gruppen som består av



5

Mer særlig angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I) som vist ovenfor hvori:

X er O;

R₁, R₂, R₄, og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og

10 C₁₋₃alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₅cykloalkyl; og

R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkoksy, halo substituert C₁₋₃alkyl og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

15 og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

I et annet aspekt angår foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger som inneholder en eller flere forbindelser, salter eller solvater med Formel (I) som beskrevet heri blandet med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller

20 fortynningsmiddel.

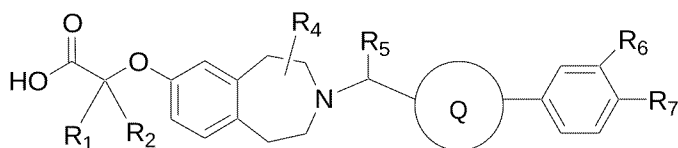
Slike sammensetninger kan anvendes for behandling av en tilstand direkte eller indirekte mediert av PPAR delta.

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse, salt eller solvat ifølge for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolitisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose og fedme, nevnte fremgangsmåte innbefatter trinnet med å administrere til et pattedyr som trenger slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse, salt eller solvat med Formel (I). Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 0,1 mg til ca. 15000 mg. Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 50 mg til ca. 1000 mg. Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 100 mg til ca. 1000 mg.

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse et kit som innbefatter i en eller flere beholdere en mengde av sammensetningen med Formel (I) effektiv til å behandle eller hindre en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolitisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose og fedme. Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 0,1 mg til ca. 15000 mg. Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 50 mg til ca. 1000 mg. Mer særlig innbefatter den terapeutisk effektive mengden en dose varierende fra ca. 100 mg til ca. 1000 mg.

I en annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med Formel (Ia)

12



Formel (Ia)

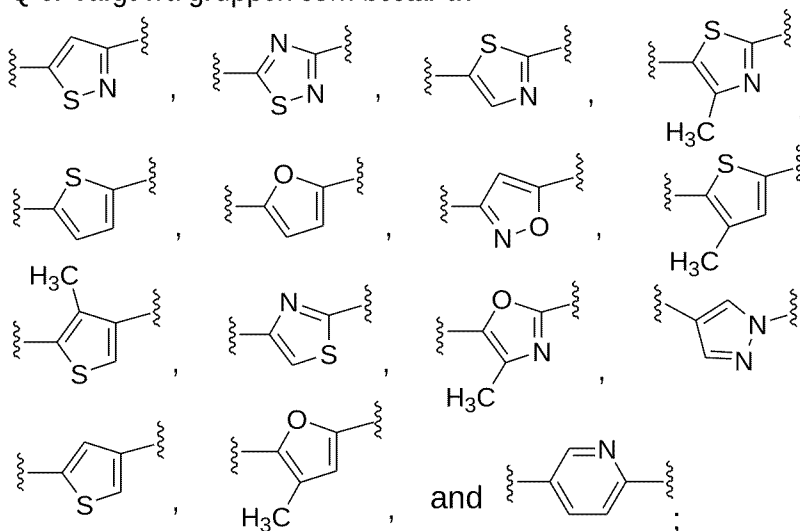
hvor

- 5 R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og C_{1-8} alkyl eller R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C_{3-5} cykloalkyl;

R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og C_{1-8} alkyl;

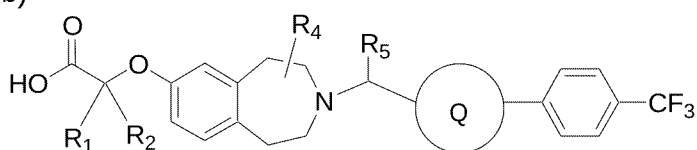
- R_6 og R_7 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C_{1-3} alkyl, halo, og halo
10 substituert C_{1-3} alkyl; og

Q er valgt fra gruppen som består av



- og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable
15 salter deriv.

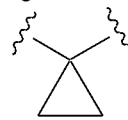
I en ytterligere annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med Formel (Ib)



Formel (Ib)

hvor

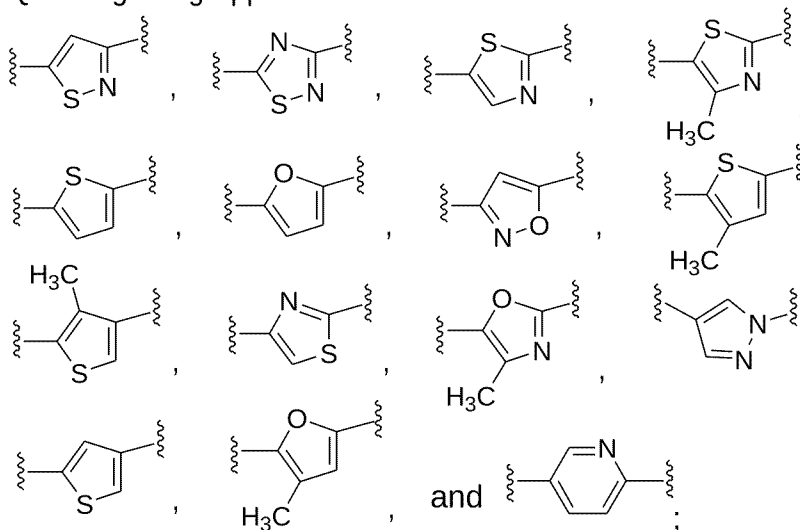
R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og CH_3 , eller R_1 , R_2 og



karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne

R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, CH_3 og $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; og

Q er valgt fra gruppen som består av

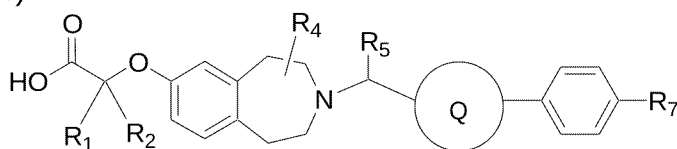


5

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

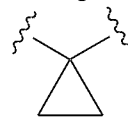
I en ytterligere annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med Formel (Ic)

10



Formel (Ic)

15 R_1 , R_2 og R_4 , er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og CH_3 , eller R_1 , R_2 og

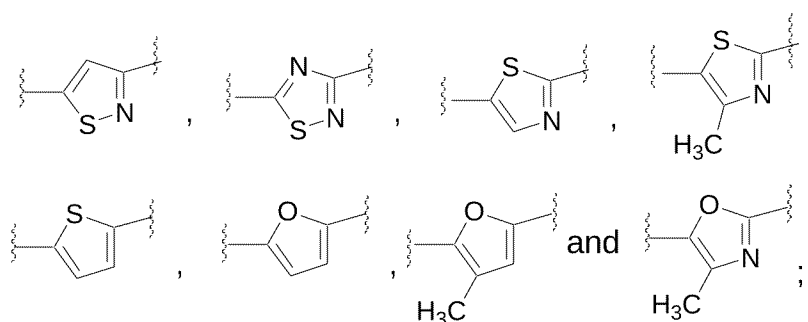


karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne

R_5 er valgt fra gruppen som består av H, CH_3 og $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R_7 er halo eller halo substituert C_{1-3} alkyl; og

Q er valgt fra gruppen som består av



og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

- 5 Særlig angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med Formel (Ic) angitt ovenfor hvori:

R₁ eller R₂ er H;

R₁ og R₂ er begge H;

- 10 R₁ eller R₂ er CH₃;

R₁ og R₂ er begge CH₃;

R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen

R₄ er H eller CH₃;

R₅ er H, CH₃, eller –CH₂CH₃;

- 15 R₁ eller R₂ er H og R₄ er H eller CH₃;

R₁ og R₂ er begge H og R₄ er H eller CH₃;

R₁ eller R₂ er H og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₁ og R₂ er begge H og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₁ eller R₂ er CH₃ og R₅ er H, CH₃, eller –CH₂CH₃;

- 20 R₁ og R₂ er begge CH₃ og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₁ eller R₂ er H, R₄ er H, og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₁ og R₂ er begge H, R₄ er H, og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

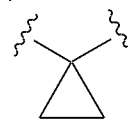
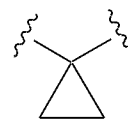
R₁ eller R₂ er CH₃, R₄ er H, og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₁ og R₂ er begge CH₃, R₄ er H, og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

- 25 R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen

og R₅ er H, CH₃ eller –CH₂CH₃;

R₇ er CF₃;



R_7 er Cl;

R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , og R_4 er H eller CH_3 ;

R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , og R_4 er H eller CH_3 ;

R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

5 R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

R_1 eller R_2 er CH_3 , R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

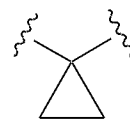
R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

R_1 eller R_2 er H, R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

R_1 og R_2 er begge H, R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

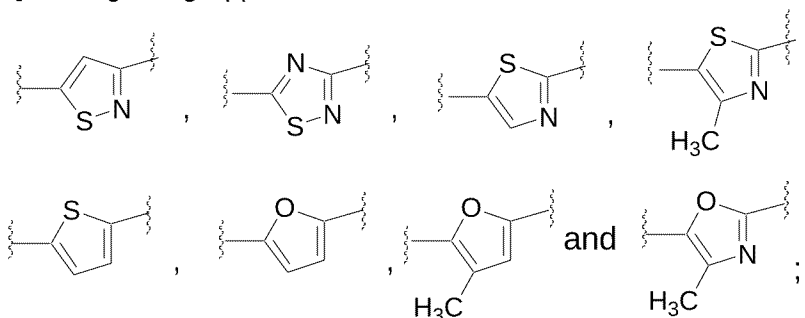
10 R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

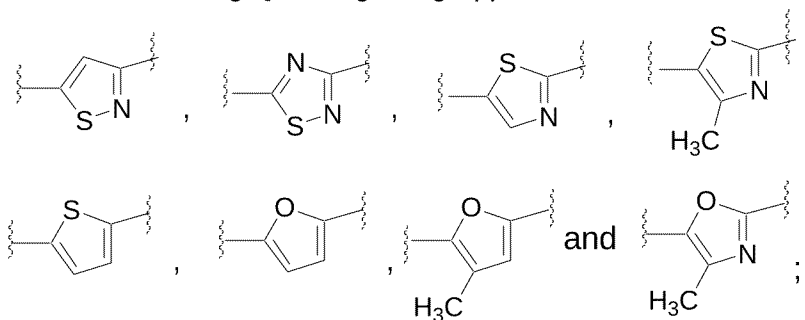


R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;

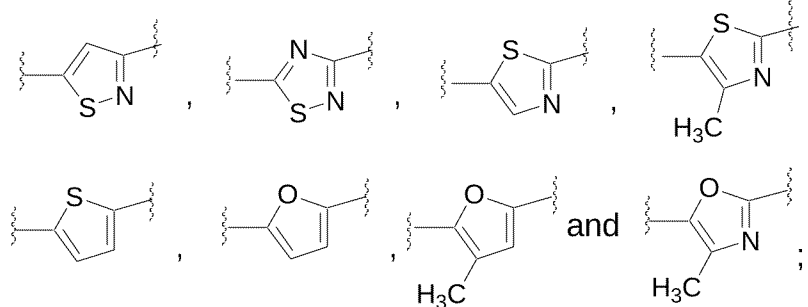
15 Q er valgt fra gruppen som består af



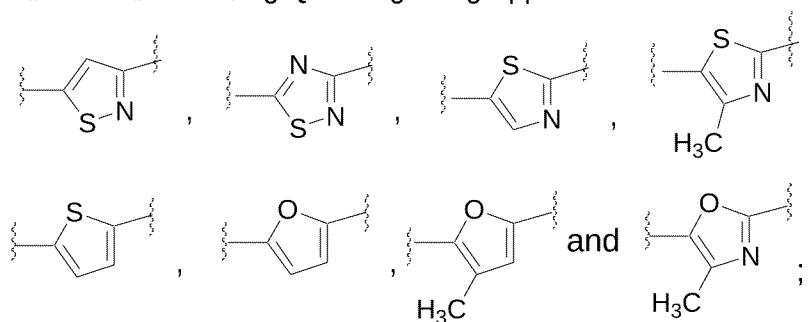
R_1 eller R_2 er H og Q er valgt fra gruppen som består af



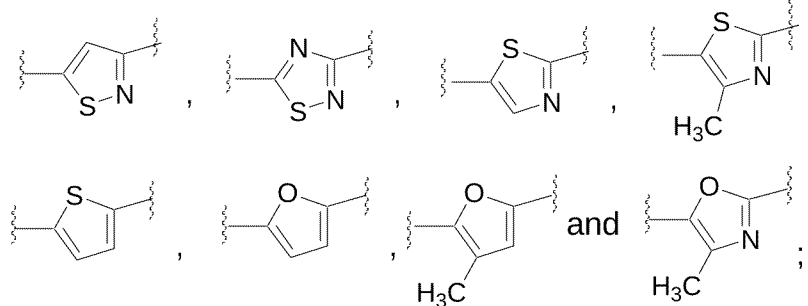
R_1 og R_2 er begge H og Q er valgt fra gruppen som består av



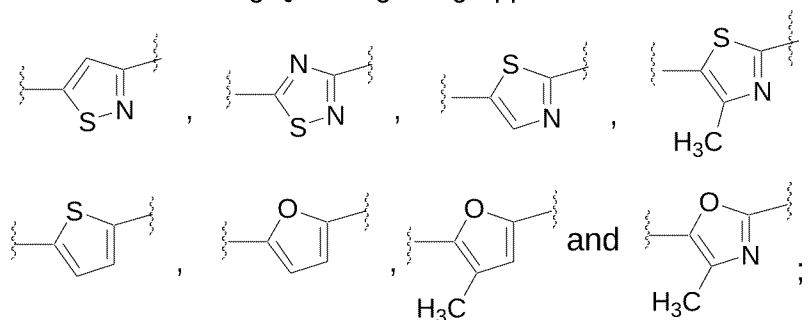
R_1 eller R_2 er CH₃ og Q er valgt fra gruppen som består av

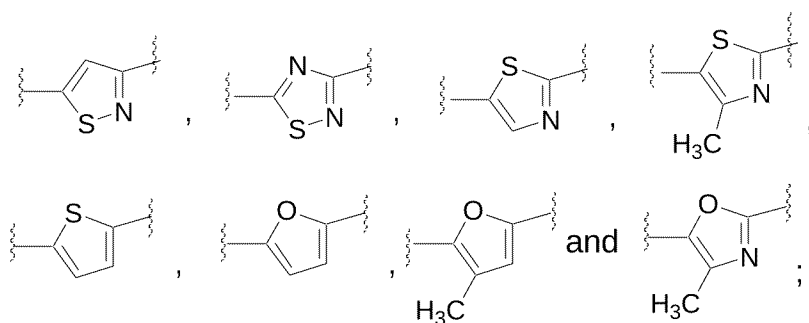


5 R_1 og R_2 er begge CH₃ og Q er valgt fra gruppen som består av

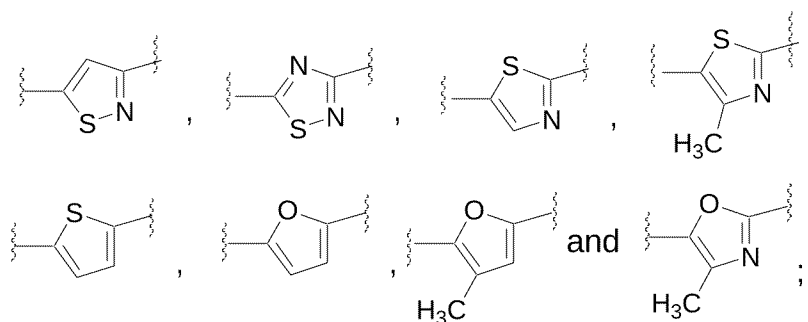


R_4 er H eller CH₃ og Q er valgt fra gruppen som består av



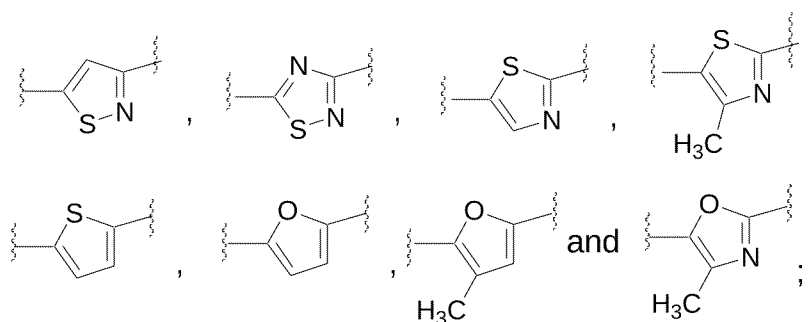


R_1 og R_2 er begge H og R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av

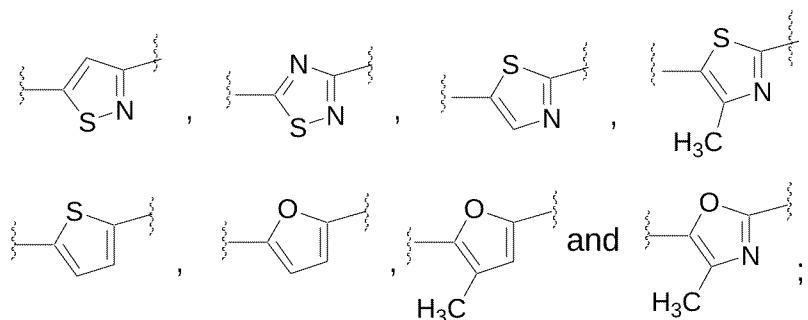


R_1 eller R_2 er CH_3 og R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av

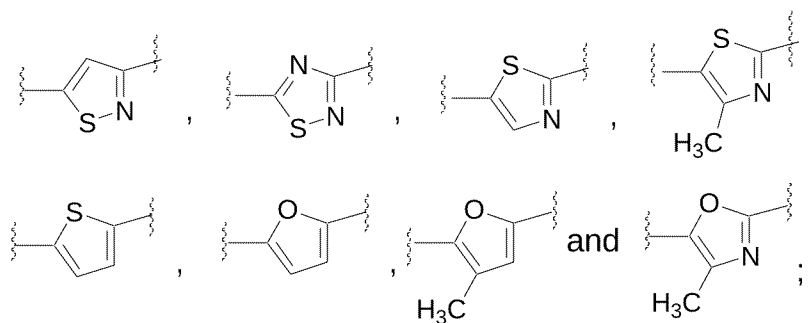
5



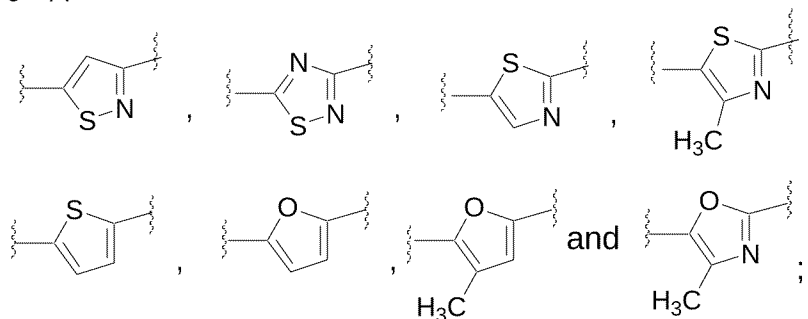
R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



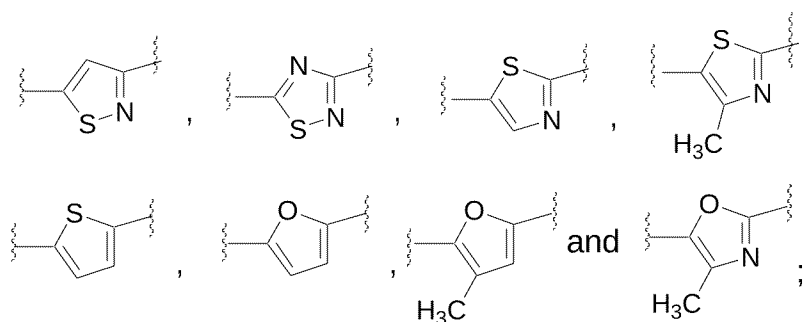
10 R_1 eller R_2 er H, R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



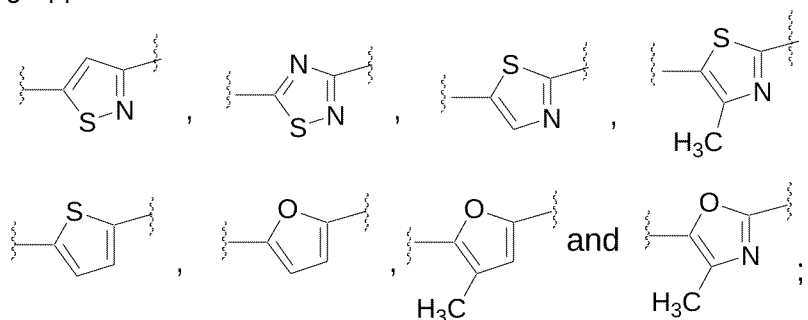
R_1 og R_2 er begge H, R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av

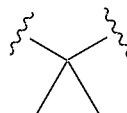


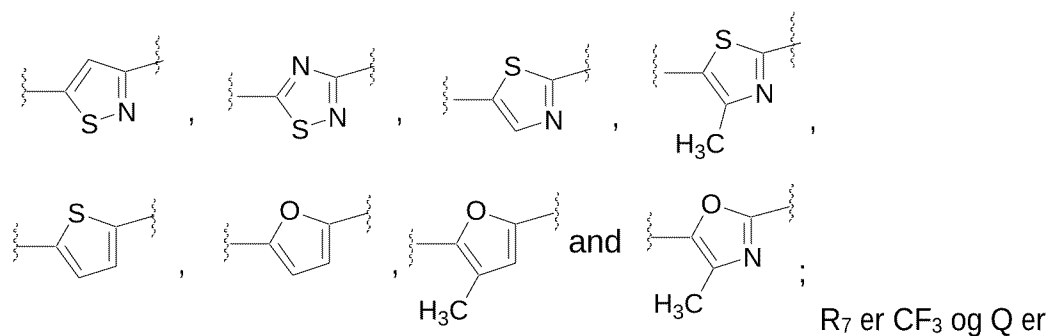
- 5 R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



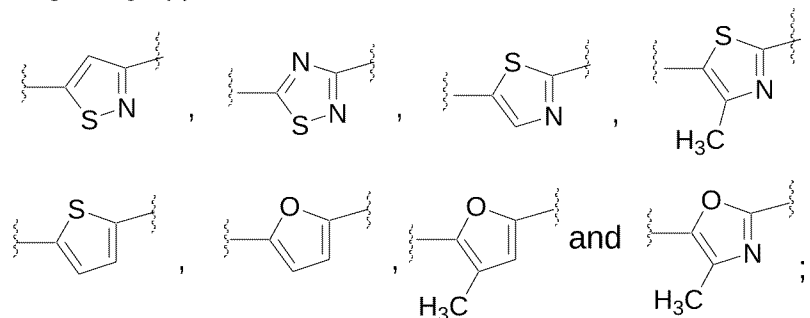
R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



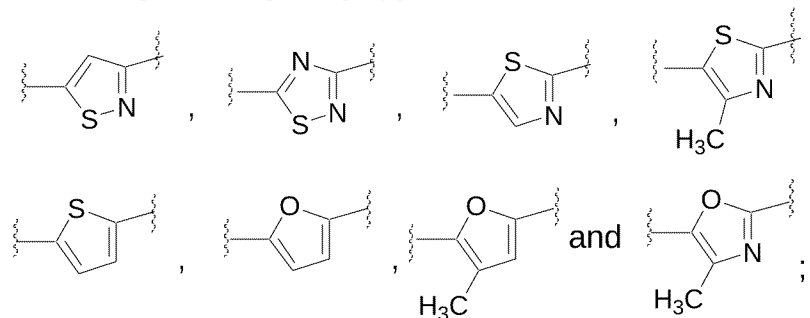
- 10 R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen , R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



valgt fra gruppen som består av

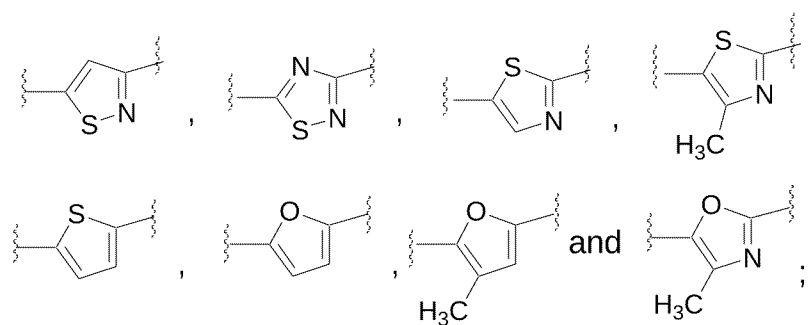


R_7 er Cl og Q er valgt fra gruppen som består av

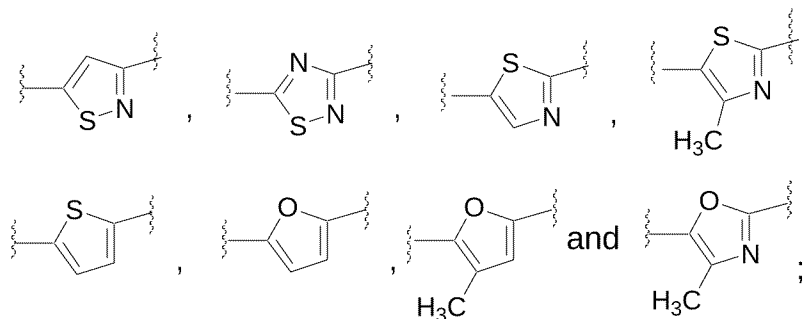


5

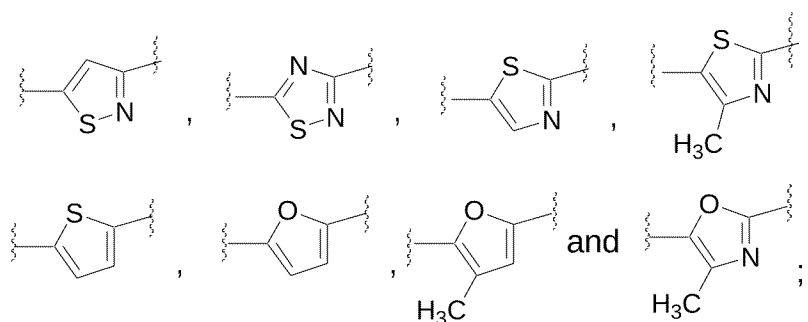
R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF₃, R_4 er H eller CH₃, og Q er valgt fra gruppen som består av



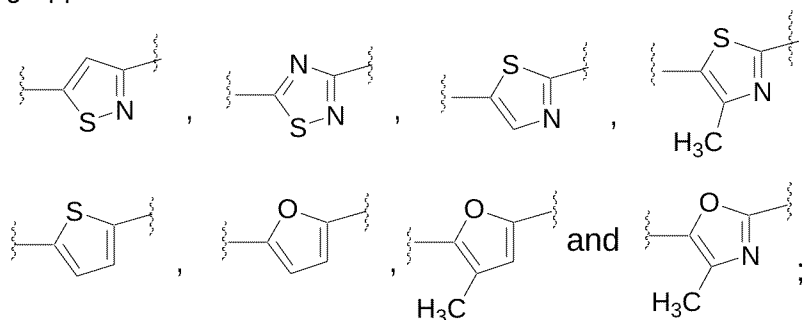
R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , R_4 er H eller CH_3 , og Q er valgt fra gruppen som består av



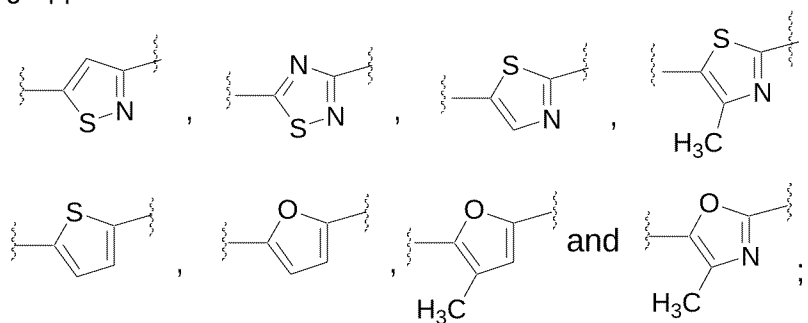
- 5 R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



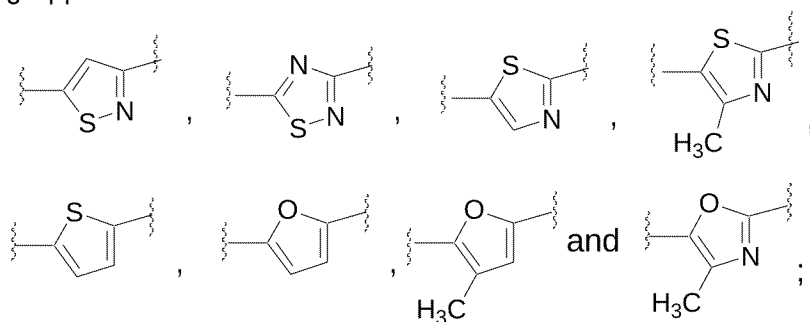
R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



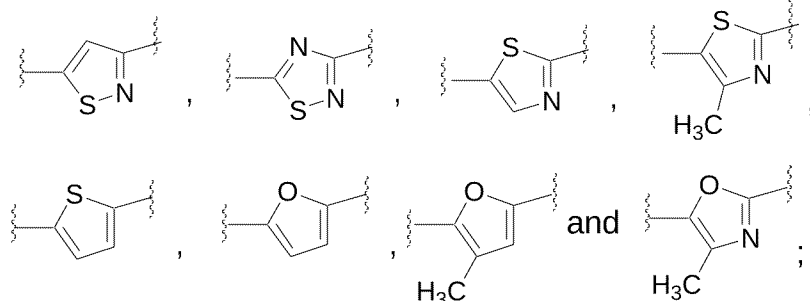
- 10 R_1 eller R_2 er CH_3 , R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av

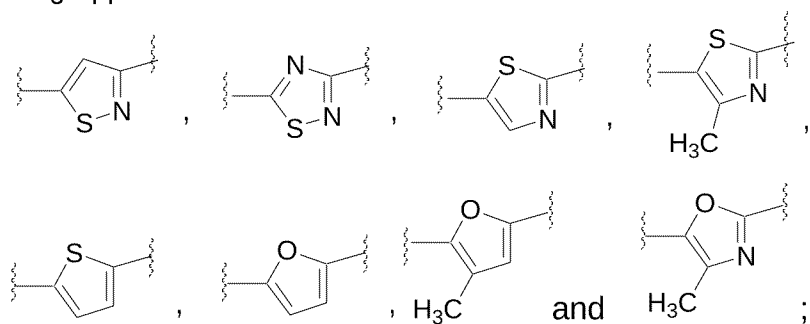


H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



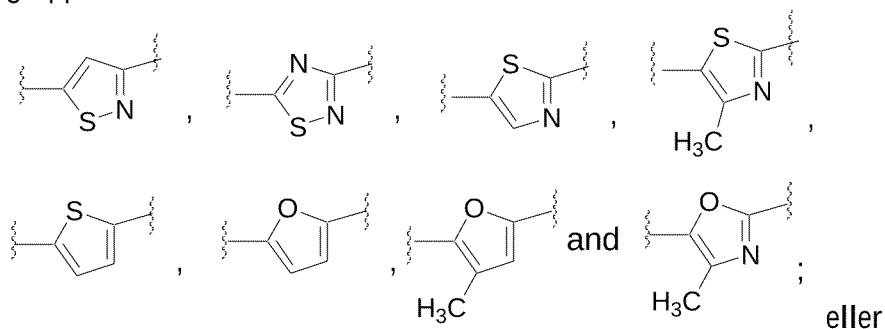
5

R_1 og R_2 er begge H , R_4 er H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av

10



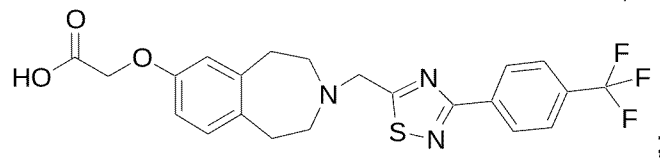
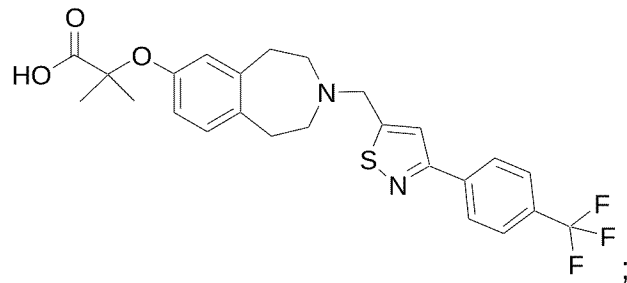
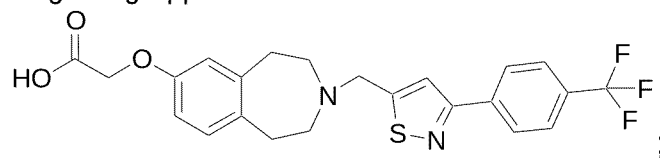
R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller

–CH₂CH₃, og Q er valgt fra gruppen som består av

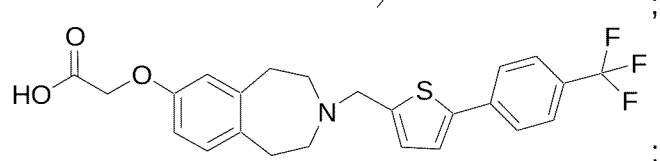
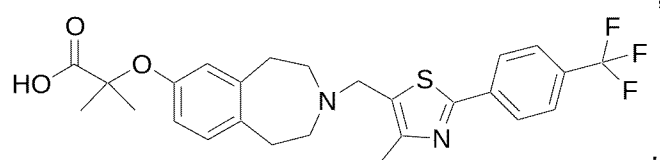
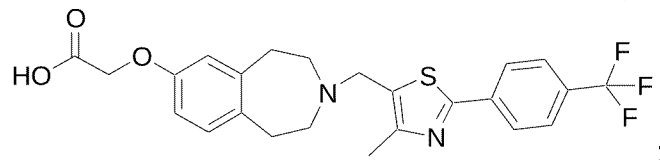
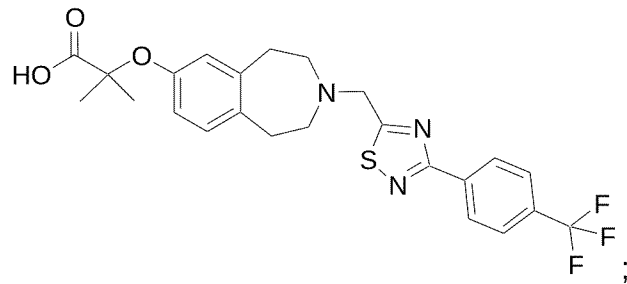
og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

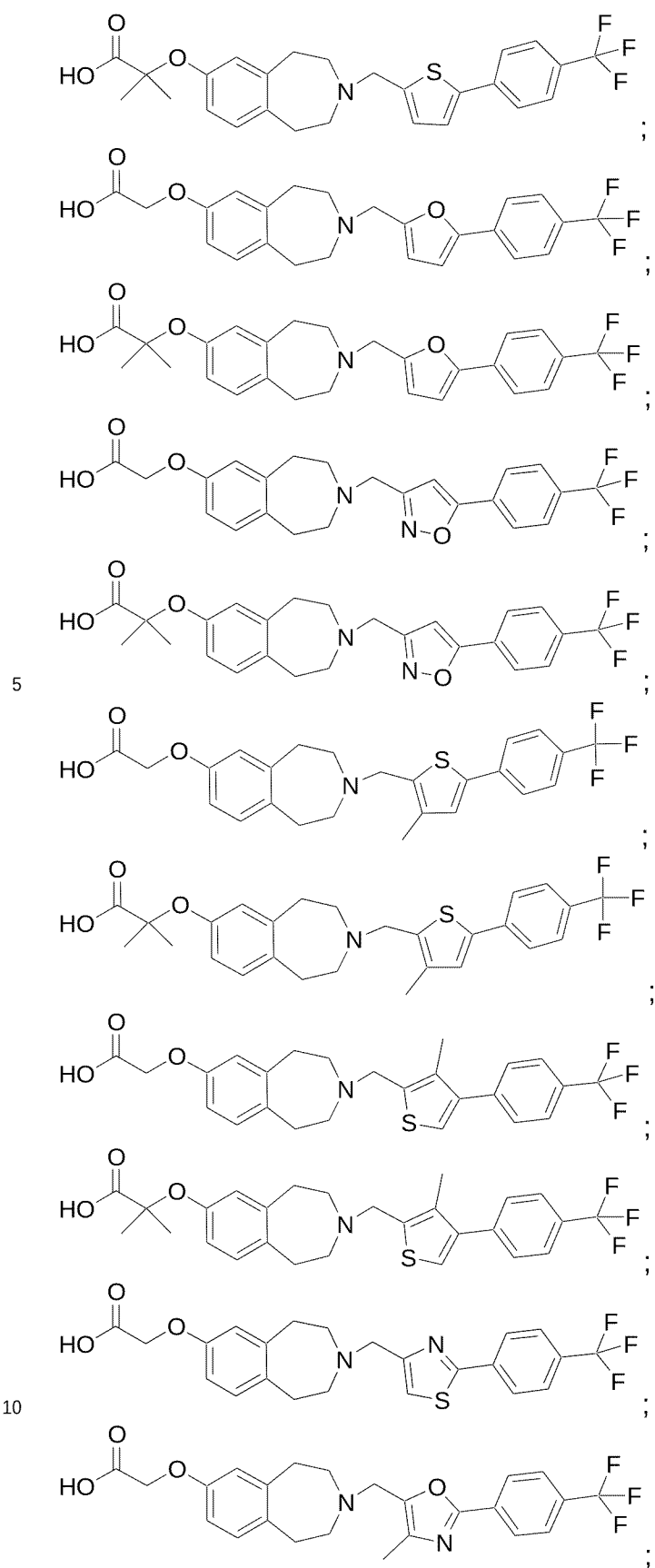
5

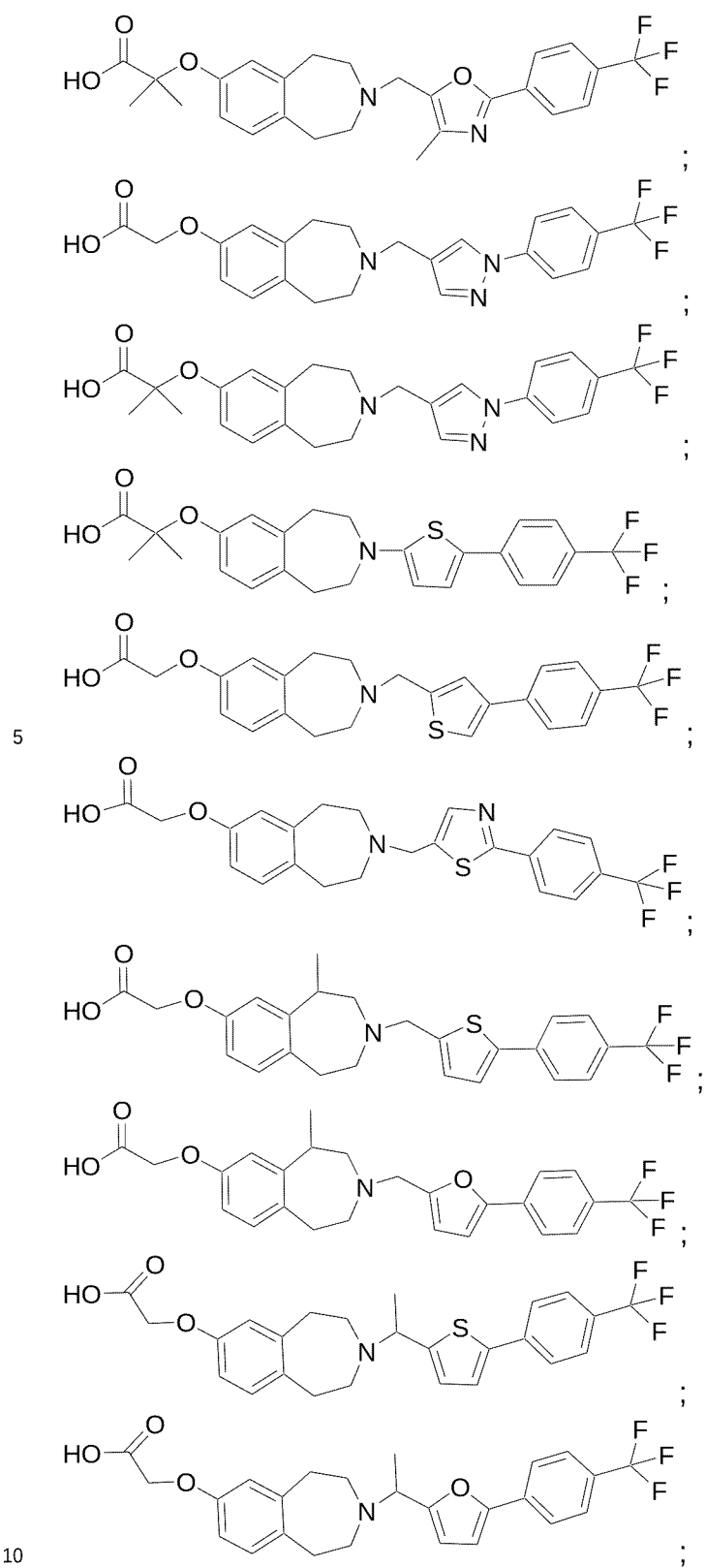
I en ytterligere annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse valgt fra gruppen som består av

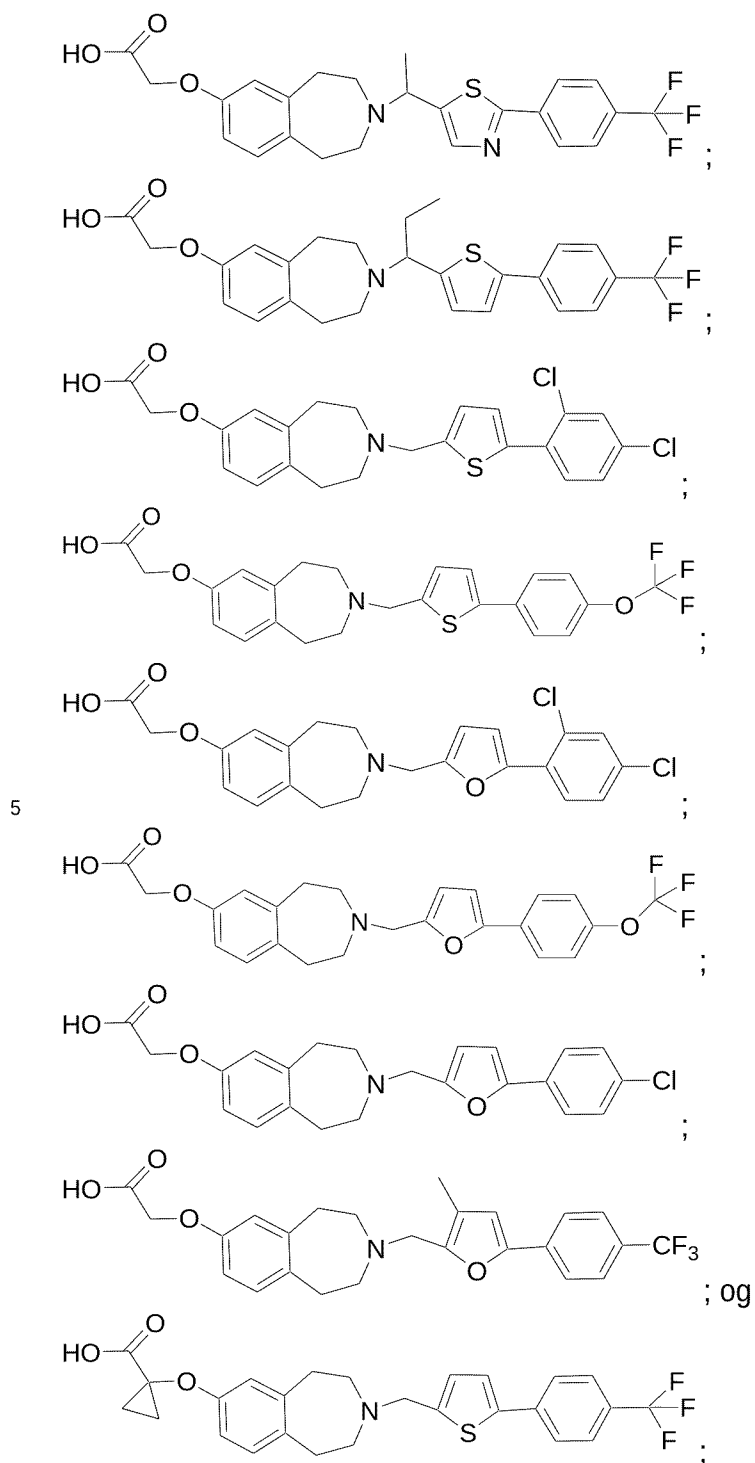


10



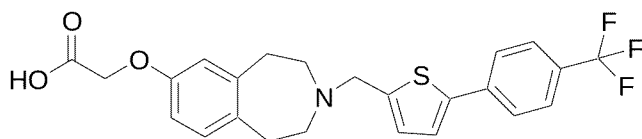




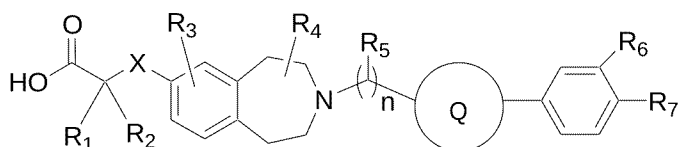


10

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav. Spesifikt er forbindelsen med Formel (I)



5



hyori:

10 R₁ og R₂ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, C₁₋₈alkyl og substitueret C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

R₄ og R₅ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substitueret C₁₋₄alkyl, amino substitueret C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substitueret C₁₋₄alkyl, heteroaryl substitueret C₁₋₄alkyl, cyano substitueret C₁₋₄alkyl og hydroksy substitueret C₁₋₄alkyl;

20 n er 1; og

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

25

Formel (III)

hvor:

X er en kovalent binding, O eller S;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

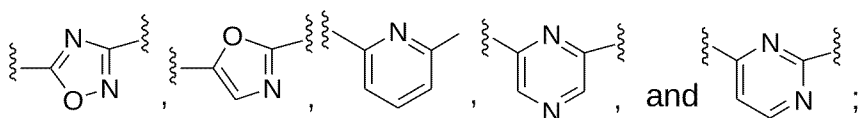
R₃ er H;

R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, heteroaryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;

R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

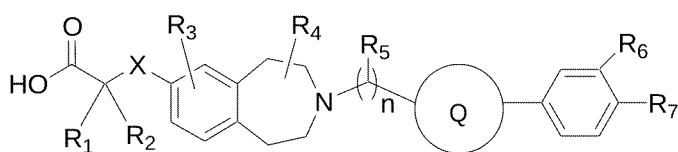
n er 1 eller 2; og

Q er valgt fra gruppen som består av



og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

Foreliggende oppfinnelse er angår også en forbindelse med Formel (IV)



Formel (IV)

hvor:

X er en kovalent binding, O eller S;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

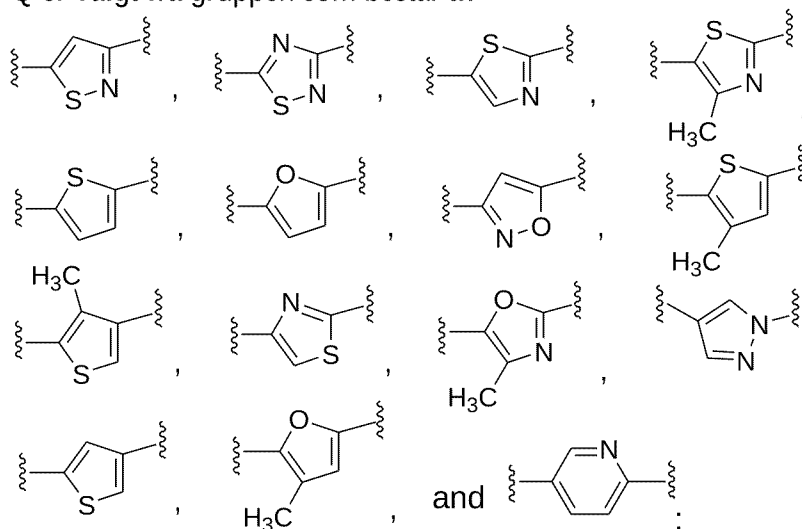
R₃ er H;

R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl,

C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;

- 5 R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;
n er 2; og

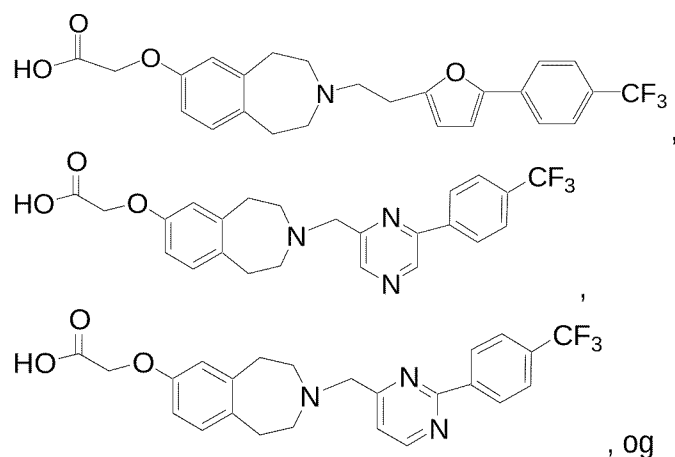
Q er valgt fra gruppen som består av

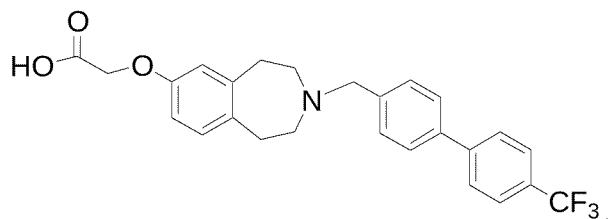


10

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

- 15 I en ytterligere annen utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse valgt fra gruppen som består av





og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også være tilstede i form av farmasøytisk akseptable salter. For anvendelse innen medisin refererer saltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til ikke-toksiske “farmasøytisk akseptable salter” (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1). Andre salter godt kjente i litteraturen kan imidlertid være anvendelige ved
- 10 fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller av deres farmasøytisk akseptable salter. Representative organiske eller uorganiske syrer inkluderer, men er ikke begrenset til, saltsyre, hydrobromsyre, hydrjodsyre, perklorisyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, melkesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, mandelsyre,
- 15 metansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsure, oksalsyre, pamoinsyre, 2-naftalensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cykloheksansulfamsyre, salicylsyre, sakkarinsyre eller trifluoreddiksyre. Representative organiske eller uorganiske baser inkluderer, men er ikke begrenset til, basiske eller kationiske salter slik som benzatin, kloroprocain, kolin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin, prokain,
- 20 aluminum, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium og sink.

Der forbindelsene ifølge oppfinnelsen har minst et kiralt senter, kan de følgelig eksistere som enantiomerer. Der forbindelsene fremviser to eller flere kirale sentre kan de i tillegg eksistere som diastereomerer. Det er å forstå at alle slike isomerer og

25 blandinger deriv er omfattet av omfanget av foreliggende oppfinnelse. Videre kan noen av krystallformene av forbindelsen eksistere som polymorfer og er således tiltenkt å være inkludert innenfor foreliggende oppfinnelse. I tillegg kan noen av forbindelsene danne solvater med vann (dvs. hydrater) eller vanlige organiske løsemidler, og slike solvater er også tiltenkt å være omfattet av omfanget av

30 foreliggende oppfinnelse.

Der fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen gir opphav til blandinger av stereoisomerer kan disse isomerene separeres ved vanlige

teknikker slik som preparativ kromatografi. Forbindelsene kan fremstilles i racemisk form eller individuelle enantiomerer kan fremstilles enten ved enantiospesifikk syntese eller ved oppløsning. Forbindelsene kan for eksempel løses opp i deres komponentenantiomere ved standardteknikker, slik som dannelse av
 5 diastereomere par ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, slik som (-)-di-p-toluoyl-D-vinsyre og/eller (+)-di-p-toluoyl-L-vinsyre fulgt av fraksjonell krystallisasjon og regenerering av den frie basen. Forbindelsene kan også løses opp ved dannelse av diastereomere estere eller amider, fulgt av kromatografisk separasjon og fjerning av det kirale hjelpematerialet. Alternativt kan forbindelsene
 10 løses opp ved anvendelse av en kiral HPLC kolonne.

Således er en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen en sammensetning som innbefatter den dekstrorotoriske enantiomeren av en forbindelse med Formel (I), hvori nevnte sammensetning er i det vesentlige uten den levorotoriske isomeren av
 15 nevnte forbindelse. I foreliggende sammenheng betyr i det vesentlige uten mindre enn 25 %, foretrukket mindre enn 10 %, mer foretrukket mindre enn 5 %, enda mer foretrukket mindre enn 2 % og enda mer foretrukket mindre enn 1 % av den levorotoriske isomeren beregnet som.

$$20 \quad \% \text{levorotatorisk} = \frac{(\text{masselevorotatorisk})}{(\text{massedekstrorotatorisk}) + (\text{masselevorotatorisk})} \times 100$$

En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en sammensetning som innbefatter den levorotoriske enantiomeren av en forbindelse med Formel (I) hvori nevnte sammensetning er i det vesentlige uten den dekstrorotoriske isomeren av nevnte
 25 forbindelse. I foreliggende sammenheng betyr i det vesentlige uten mindre enn 25 %, foretrukket mindre enn 10 %, mer foretrukket mindre enn 5 %, enda mer foretrukket mindre enn 2 % og enda mer foretrukket mindre enn 1 % av den dekstrorotoriske isomeren beregnet som

$$30 \quad \% \text{dekstrorotatorisk} = \frac{(\text{massedekstrorotatorisk})}{(\text{massedekstrorotatorisk}) + (\text{masselevorotatorisk})} \times 100$$

For eksempel angår foreliggende oppfinnelse også en forbindelsen valgt fra gruppen som består av



10 I løpet av fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på et hvilket som helst av molekylerne det gjelder. Dette kan oppnås ved hjelp av vanlige beskyttende grupper, slike som de som er beskrevet i Protective Groups in Organic Chemistry, red. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; og T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

15 De beskyttende gruppene kan fjernes på et passende etterfølgende trinn ved anvendelse av kjente fremgangsmåter.

Selv om forbindelsene ifølge oppfinnelsen (som inkluderer deres farmasøytisk
akseptable salter og farmasøytisk akseptable solvater) kan administreres alene, vil de
generelt bli administrert sammenblandet med en farmasøytisk bærer, eksipient eller
fortynningsmiddel valgt med hensyn til den tiltenkte administrasjonsruten og
standard farmasøytisk eller veterinær praksis. Således angår foreliggende
oppfinnelse farmasøytiske og veterinærsammensetninger som innbefatter
forbindelser med formel (I) og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere,
eksipienter eller fortynningsmidler.

Som eksempel, i de farmasøytisk sammensetningene ifølge oppfinnelsen, kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen blandes med et hvilket som helst passende bindemiddel, smøremiddel, suspenderingsmiddel, belegningsmiddel og/eller solubiliserende middel.

5

Tabletter eller kapsler av forbindelsene kan administreres alene eller to eller flere samtidig, slik det er hensiktsmessig. Det er også mulig å administrere forbindelsene i vedvarende frigivelsesformuleringer.

- 10 Alternativt kan forbindelsene med generell Formel (I) administreres ved inhalasjon eller i form av en stikkpille eller pessar, eller de kan tilføres topisk i form av en lotion, løsning, krem, salve eller støvepulver. En alternativ måte for transdermal administrasjon er ved anvendelse av et hudplaster. For eksempel kan de inkorporeres i en krem som består av en vandig emulsjon av polyetylenglykoler eller flytende
15 paraffin. De kan også inkorporeres, ved en konsentrasjon på mellom 1 og 10 vekt-%, i en salve som består av en hvit voks eller hvit myk paraffinbase sammen med slike stabilisatorer og konserveringsmidler som kan være påkrevet.

- For noen applikasjoner blir foretrukket sammensetningene administrert oralt i form
20 av tabletter som inneholder eksipienter slik som stivelse eller laktose, eller i kapsler eller ovuler enten alene eller sammenblandet med eksipienter, eller i form av eliksierer, løsninger eller suspensjoner som inneholder smaks- og fargestoffer.

- Sammensetningene (så vel som fForbindelsene alene) kan injiseres parenteralt for
25 eksempel intrakavernosalt, intravenøst, intramuskulært eller subkutant. I dette tilfellet vil sammensetningene innbefatte en passende bærer eller fortynningsmiddel.

- For parenteral administrasjon blir sammensetningene best anvendt i form av en steril vandig løsning som kan inneholde andre substanser, for eksempel nok salter eller
30 monosakkarider til å gjøre løsningen isotonisk med blood.

For bukal eller sublingual administrasjon kan sammensetningene administreres i form av tabletter eller lozenger som kan formuleres på vanlig måte.

- 35 Som ytterligere eksempel kan farmasøytiske sammensetninger som inneholder en eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen beskrevet heri som aktiv ingrediens

fremstilles ved inngående sammenblanding av forbindelsen eller forbindelsene med en farmasøytisk bærer i henhold til vanlige farmasøytiske sammenblandingsteknikker. Bæreren kan ha et bredt spekter av former avhengig av den ønskede administrasjonsruten (f.eks. oral, parenteral). Således for flytende orale preparater
5 slike som suspensjoner, elixirer og løsninger, inkluderer egnede bærere og additiver vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, konserveringsstoffer, stabilisatorer, farvestoffer og lignende; for faste orale preparater, slike som pulvere, kapsler og tabletter, inkluderer egnede bærere og additiver stivelse, sukker, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, disintegreringsmidler og lignende.
10 Faste orale preparater kan også belegges med substanser slik som sukker eller bli enterisk belagt for å modulere hovedabsorpsjonssetet. For parenteral administrasjon vil bæreren vanligvis bestå av sterilt vann og andre ingredienser kan tilsettes for å øke løseligheten eller konserveringsevnen. Egnede suspensjoner eller løsninger kan også fremstilles ved anvendelse av vandige bærere sammen med passende additiver.

15 Fordelaktig kan forbindelser ifølge oppfinnelsen administreres i en enkelt daglig dose eller den totale daglige dosen kan administreres i oppdelte doser to, tre eller fire ganger daglig. Videre kan forbindelsen ifølge oppfinnelse administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale vehikler, eller via transdermale
20 hudplastere godt kjente i litteraturen.

Det er også nærliggende for fagmannen at den terapeutisk effektive dosen for aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav vil variere i henhold til den ønskede effekten. Derfor kan optimale doseringer som
25 administreres lett bestemmes og vil variere med den bestemte forbindelsen som anvendes, administrasjonsmåte, styrken til preparatet og hvor langt sykdomstilstanden er fremskredet. I tillegg vil faktorer assosiert med det bestemte subjekte som behandles, som inkluderer subjektalder, vekt, diett og administrasjonstid, resultere i behov for å justere dosen til et passende terapeutisk
30 nivå. Doseringene ovenfor er således eksempler på gjennomsnittstilfellet. Det kan selvfølgelig være individuelle tilfeller hvor høyere eller lavere doseringsområder er ønsket, og dette er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres i en hvilken som helst av de
35 ovenfor nevnte sammensetningene og doseringsregimene eller ved hjelp av de

sammensetningene og doseringsregimene som er etablert i litteraturen der anvendelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er påkrevet for et subjekt som trenger det.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytiske pakke eller kit som innbefatter en
5 eller flere beholdere fylt med en eller flere av ingrediensene av de farmasøytiske og veterinærsammensetningene ifølge oppfinnelsen. Eventuelt assosierte med slike beholdere kan være en notis i formen foreskrevet av myndighetsorganet som regulerer fremstilling, anvendelse og salg av farmasøytiske midler eller biologiske produkter, hvilken notis reflekterer godkjenning av myndigheten for fremstilling,
10 bruk eller salg for human administrasjon.

For oral administrasjon blir en farmasøytisk sammensetning foretrukket tilveiebrakt i form av tabletter som inneholder 0.01, 10.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 og 500 milligram av den aktive ingrediensen for symptomatisk justering av doseringen i
15 forhold til subjektet som behandles.

Eksempler på tilstand tiltenkt innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til, diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse,
20 inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose, fedme, og andre forstyrrelser relatert til lipidmetabolisme og energihomeostase komplikasjoner derav.

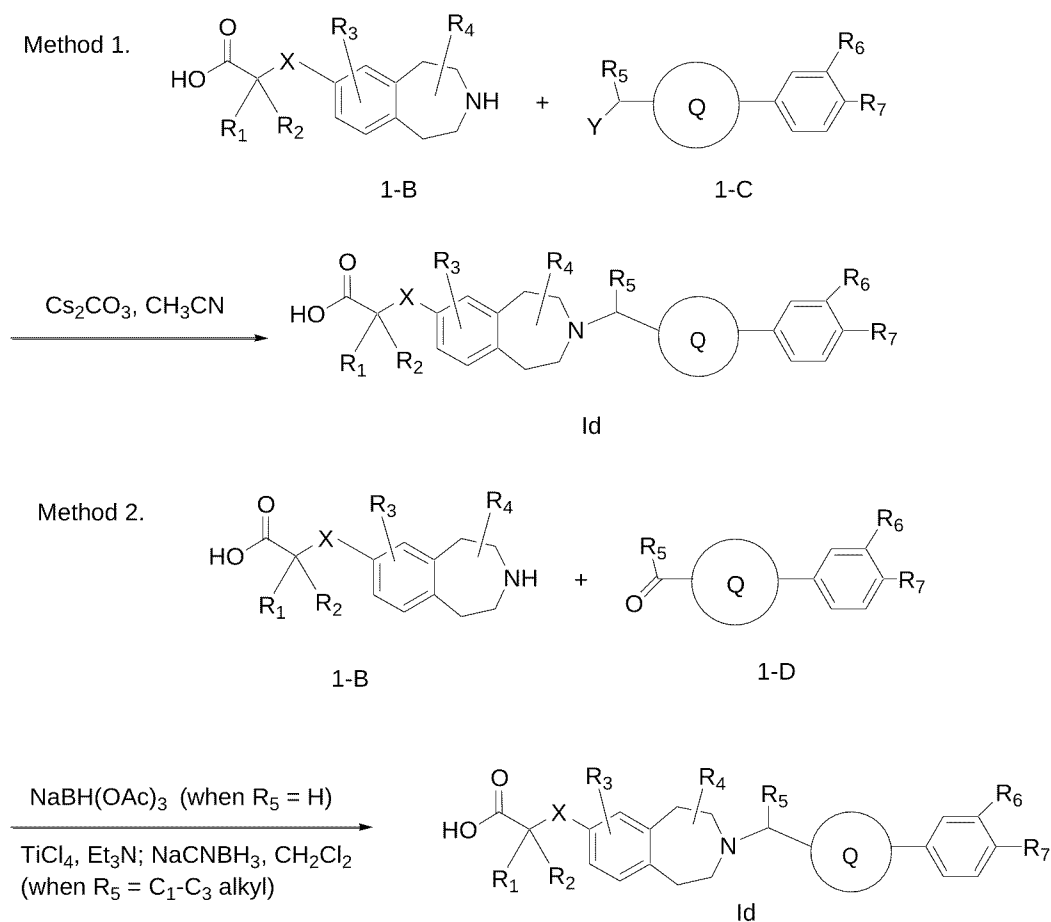
25 Forbindelser ifølge oppfinnelsen er også anvendelige som PPAR delta agonister for behandling, hindring eller inhibering av progresjon av en tilstand direkte eller indirekte mediert av PPAR delta.

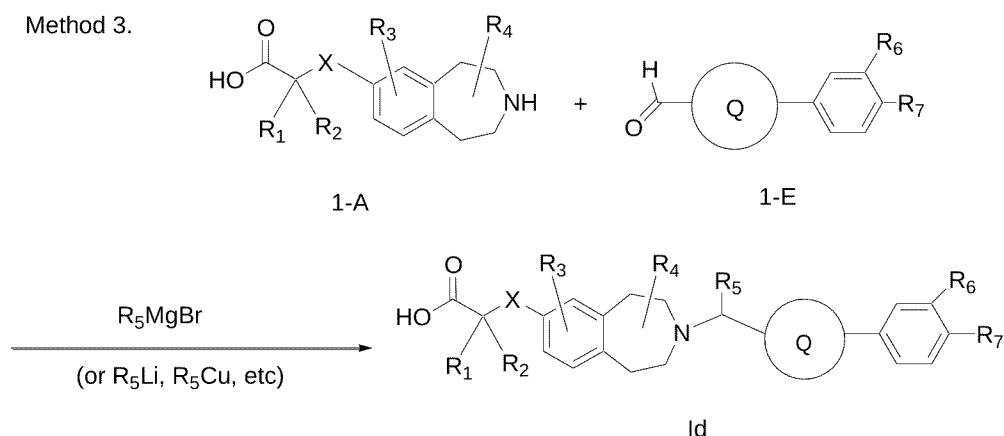
30 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er særlig anvendelige ved behandling diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-
35 kolesterolemi), aterosklerose, fedme og andre forstyrrelser relatert til lipidmetabolisme og energihomeostase komplikasjoner derav.

Med hensyn til forbindelsene for anvendelse ved behandling av sykdommene eller tilstandene slik som de som er listet ovenfor kan en terapeutisk effektiv dose bestemmes av fagmannen ved anvendelse av etablerte dyremodeller. En slik dose vil trolig falle innenfor området fra ca. 0.01 mg til ca. 15,000 mg aktiv ingrediens administrert 1 til 4 ganger daglig for et gjennomsnittlig (70 kg) menneske.

Representative forbindelser ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres i henhold til de generelle syntesefremgangsmåtene beskrevet nedenfor så vel som de illustrative eksemplene som følger. Siden skjemaene er en illustrasjon skal oppfinnelsen ikke anses å være begrenset av de kjemiske reaksjonene og betingelsene som er angitt. Fremstillingen av de forskjellige utgangsmaterialene anvendt i skjemaene er innenfor fagmannens kunnskap.

15 Skjema 1. Generelle fremgangsmåter for syntese av forbindelser med Formel (Id)





5

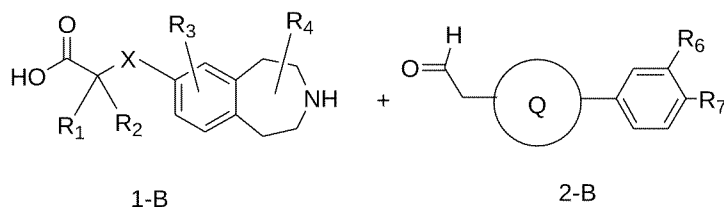
Skjema 1, hvori R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X og Q er som beskrevet ovenfor, beskriver flere generelle fremgangsmåter for syntese av forbindelser med Formel Id. For eksempel, i fremgangsmåte 1, kan alkyltering av det substituerte benzoazepinet 1-B med en forbindelse med Formel 1-C hvor Y kan være en utgående gruppe slik som Br, Cl, I, mesylat, etc. under basiske betingelser, slik som Cs_2CO_3 i CH_3CN , generere den korresponderende forbindelsen med formel Id. I fremgangsmåte 2 vil reaktiv aminering av 1-B med arylaldehyd 1-D (f.eks. $R_5 = \text{H}$) ved anvendelse av $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ generere Id; eller reaksjon mellom 1-B med arylketon (f.eks. $R_5 = \text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl) for å gi Schiff-basen fulgt av reduksjon med NaCNBH_3 vil generere Id. I fremgangsmåte 3 vil reaksjon mellom 1-B med arylaldehyd 1-E gi Schiff-basen fulgt av reaksjon med organo-alkyreagenser slik som Grignard reagenser, slik som CH_3Li eller organo-kobberreagens, også gi Id.

Skjema 2. Generelle fremgangsmåter for syntese av forbindelser med Formel (Ie)

20

Chemical structure 1-B is a bicyclic amine. It consists of a benzene ring fused to a seven-membered ring containing a nitrogen atom (NH). A substituent X is attached to the benzene ring at position 3. The nitrogen atom is part of a ring with substituents R₃ and R₄. A carboxylic acid group (HO-C=O) is attached to the seven-membered ring at position 1, with substituents R₁ and R₂ also attached to this carbon.

Chemical structure 2-A is a substituted benzene ring. The benzene ring has substituents R₆ and R₇ at positions 1 and 2, respectively. It is connected to a carbonyl group (C=O) via a linker Q. The carbonyl group has a substituent R₅ on the oxygen atom.



10

20

Det er generelt foretrukket at det respektive produktet i hvert fremgangsmåtettrinn kan separeres fra de andre komponentene i reaksjonsblandingen og renses før deres anvendelse som utgangsmateriale i et etterfølgende trinn. Separasjonsteknikker

5 inkluderer typisk fordampning, ekstraksjon, presipitasjon og filtrering. Renseteknikker inkluderer typisk kolonnekromatografi (Still, W. C. et. al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921), tynnsjikt-kromatografi, krystallisasjon og destillasjon. Stukturene til sluttproduktene, intermediatene og utgangsmaterialene bekreftes ved

10 spektroskopiske, spektrometriske og analytiske fremgangsmåter som inkluderer kjernemagnetisk resonans (NMR), massespektrometri (MS) og væske-kromatografi (HPLC). I beskrivelsene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er etyleter, tetrahydrofuran og dioksan vanlige eksempler på et eterløsemiddel; benzen, toluen, heksan og heptan er typiske hydrokarbonløsemidler og diklormetan og diklorethan er representative halogenerte hydrokarbonløsemidler. I de tilfellene hvor

15 produktet isoleres som syreaddisjonssaltet kan den frie basen oppnås ved teknikker kjente i litteraturen. I de tilfeller hvor produktet isoleres som et syreaddisjonssalt kan saltet inneholde en eller flere ekvivalenter av syren. Enantiomerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan separeres ved anvendelse av kiral HPLC.

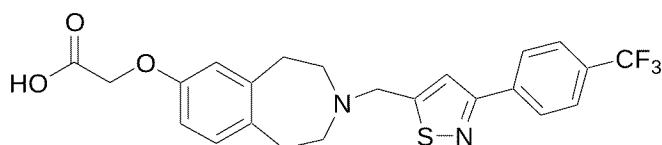
20 Forkortelser

	Ac	=	CH ₃ C(O)—
	Aq	=	vandig
	Cpd	=	forbindelse
25	con	=	konsentrasjon
	DCE	=	diklorethan
	DMF	=	N,N-dimetylformamid
	DMSO	=	dimetylsulfoksid
	dppf	=	difenylfosfinoferrocen
30	Et	=	etyl
	EtOAc	=	etylacetat
	h eller hr	=	timer
	HATU	=	N-[(dimetylamino)(3H-1,2,3-triazolo(4,5-b)pyridin-3-yl)oksy)metylen]-N-metylmetan-ammoniumheksafluorofosfat
35	LAH	=	litiumaluminiumhydrid
	Me	=	metyl

	min	=	minutter
	Ph	=	fenyl
	PPA	=	polyfosforsyre
	psi	=	pascal pr. kvadrattomme
5	t-Boc	=	tert-butoksykarbonyl
	t-Bu	=	tert-butyl
	TEA	=	trietylamin
	TFA	=	trifluoreddiksyre
	THF	=	tetrahydrofuran
10	TLC	=	(tynnsjiktskromatografi)
	LiN(TMS) ₂	=	Litiumbis(trimetylsilyl)amid
	Tol	=	toluen

15 EKSEMPLER

Eksempel A

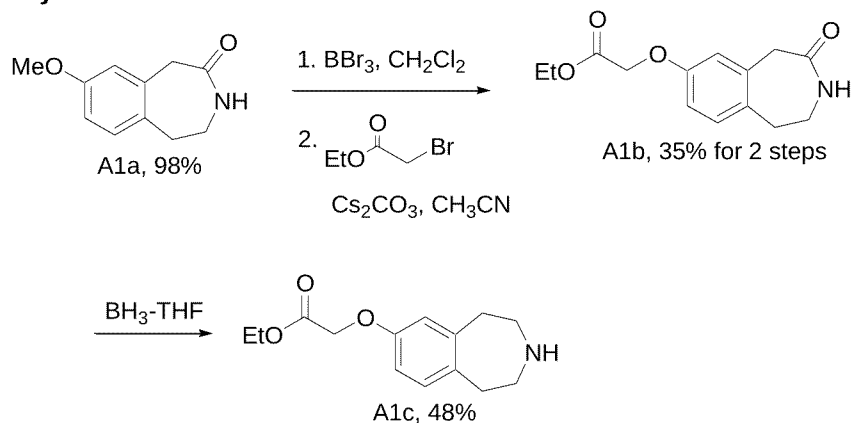


Compound 1: {3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

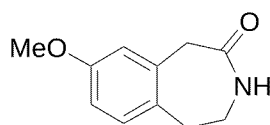
20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema A1 og A2.

Skjema A1

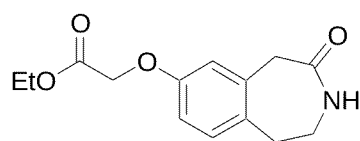


25



A1a

Forbindelse A1a kan fremstilles i henhold til publiserte fremgangsmåter (US patent
 5 Nr. 4,659,706 og Europeisk patentsøknad 204349).



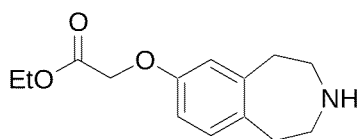
A1b

(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-
 7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

Til en løsning av A1a (725 mg, 3.8 mmol) i CH_2Cl_2 (10 mL) ble det ved -78°C
 10 tilsatt BBr_3 (1 M i CH_2Cl_2 , 11.4 mL, 11.4 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet
 opp til romtemperatur og rørt ved romtemperatur i 5 timer. MeOH (5 mL) ble tilsatt
 sakte for å stoppe reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert for å gi
 et gult faststoff.

15 En blanding av den urene fenolen ovenfor, etylbromoacetat (950 mg, 5.69 mmol) og
 Cs_2CO_3 (2.47 g, 7.58 mmol) i CH_3CN (15 mL) ble rørt ved 80°C i 20 timer. Etter
 avkjøling til romtemperatur ble blandingen fordelt mellom EtOAc og H_2O og
 vannsjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket
 (Na_2SO_4), konsentrert og renset med kolonnekromatografi for å gi 350 mg (35%) av
 20 forbindelse A1b som et hvitt faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1
 H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 5.83 (bs, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H),
 3.80 (s, 2 H), 3.58 - 3.52 (m, 2 H), 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);
 25 MS (ES) m/z : 286 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



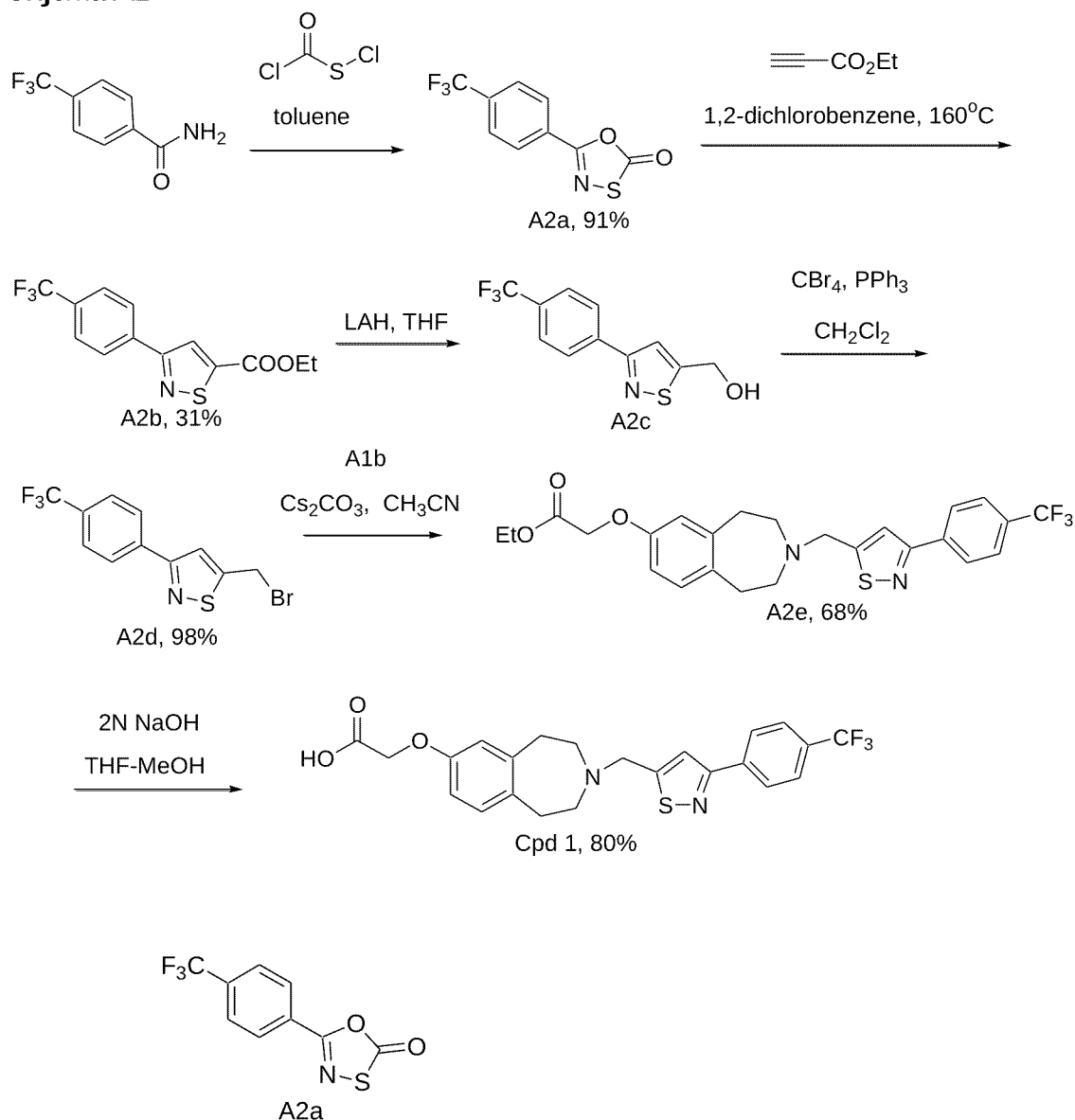
A1c

(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

1 M boran-THF løsning (1 mL, 1.02 mmol) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt og rørt
 løsning av A1b (90 mg, 0.342 mmol) i THF (5 mL). Røringen fortsatte ved 0 °C i 1
 5 time og deretter romtemperatur i 20 minutter. Løsningen ble avkjølt tilbake til 0 °C
 og 1N HCl (2 mL) ble tilsatt sakte for å reagere med overskuddet boran. Etter røring
 ved romtemperatur i 15 minutter ble løsningen konsentrert for å fjerne THF. Den
 vandige løsningen ble vasket med EtOAc og deretter gjort basisk med Na₂CO₃ til
 PH > 10 og deretter ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble
 10 tørket (Na₂SO₄), konsentrert og vakuumtørket for å gi 43 mg (48%) av A1c som en
 gul geleaktig olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.60 (d, J =
 8.4 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.97 (bm, 4 H), 2.84 (bm, 4 H),
 15 2.67 (s, 1 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 250 (M+H⁺).

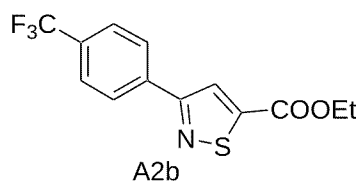
Skjema A2



5 5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,3,4]oxathiazol-2-one

Reaksjonsblandingen av 4-trifluormetylbenzamid (11.3 g, 59.8 mmol), klorkarbonylsulfonylchlorid (10.1 mL, 119.6 mmol) i toluen (120 mL) ble varmet opp til 80 °C i 15 timer, avkjølt og konsentrert. Det faste stoffet ble overført til en sintret trakt, vasket med en liten mengde etanol og tørket under vakuum for å gi 13.4 g (91%) av A2a som hvite krystaller:

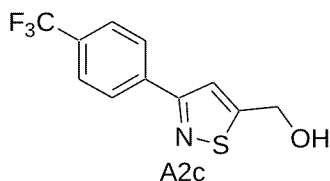
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).



3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isothiazole-5-carboxylic acid ethyl ester

Reaksjonsblandingen av A2a (608 mg, 2.46 mmol) og etylpropiolat (726 mg, 7.41 mmol) i klorbenzen (10 mL) ble varmet opp til 135 °C i 20 timer. TLC viste at noe
 5 av utgangsmaterialet A2a fremdeles var tilbake. Mer etylpropiolat (726 mg, 7.41 mmol) og 1,2-diklorbenzen (10 mL) ble tilsatt og løsningen ble varmet opp til 160°C i 7 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen rensset med kolonnekromatografi for å gi 229 mg (31%) av A2b som et hvitt faststoff:

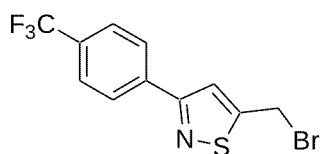
10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-yl]-methanol

15 Til løsningen av A2b (104 mg, 0.345 mmol) i THF (2 mL) ble det ved -78°C tilsatt 1.0 M LiAlH_4 (0.21 mL, 0.21 mmol) i THF. Etter røring ved -78°C i 30 minutter ble vann sakte tilsatt og blandingen ble varmet opp til romtemperatur. Det presipiterte faste stoffet ble filtrert og rensset med CH_2Cl_2 . Filtratet ble vasket med mettet NH_4Cl og den vandige løsningen ble tilbakeekstrahert med CH_2Cl_2 . De
 20 kombinerte organiske fasene ble tørket og konsentrert for å gi 98 mg av urent A2c som et gult faststoff:

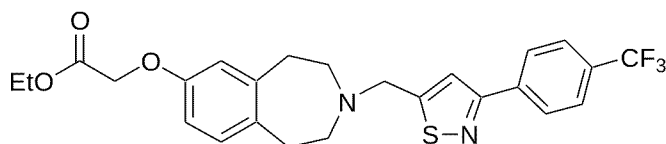
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}^+$).



A2d

5-Bromomethyl-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isothiazole

Til løsningen av A2c (1.0 g, 3.86 mmol) i CH₂Cl₂ (25 mL) ble det ved 0 °C tilsatt PPh₃ (1.3 g, 5.01 mmol) og CBr₄ (1.7 g, 5.01 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til romtemperatur og rørt i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset med kolonnekromatografi som ga 1.36 g (98%) A2d som et hvitt faststoff:



A2e

{3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

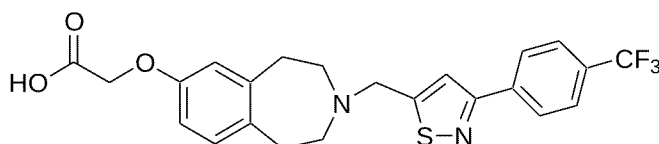
10

En blanding av A1e (15 mg, 0.060 mmol), A2d (23 mg, 0.072 mmol) og Et₃N (20 mg, 0.18 mmol) i CH₃CN (1 mL) ble rørt i 5 timer. EtOAc og H₂O ble tilsatt og vannsjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert og rensset med kolonnekromatografi som ga 20 mg (68%) av forbindelse A2e som et hvitt faststoff:

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 491 (M+H⁺).

20



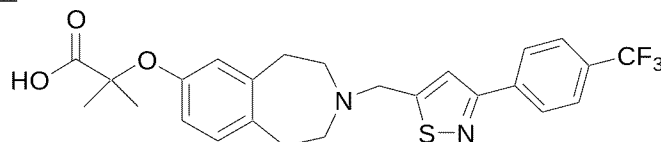
Cpd 1

{3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

En blanding av A2e (20 mg, 0.041 mmol) og 2 M NaOH (41 μ L, 0.082 mmol) i THF-MeOH (0.6 mL-0.2 mL) ble rørt under N₂ i 2 timer og konsentrert. CH₂Cl₂ og vann ble tilsatt, og blandingen ble surgjort med konsentrert HCl. Den organiske fasen ble separert og vannfasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte
 5 organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi 15 mg (80%) av forbindelse 1 som et hvitt faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1 H), 6.65 (d, J =
 10 2.6 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.07 (m, 4 H), 2.93 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 463 (M+H⁺).

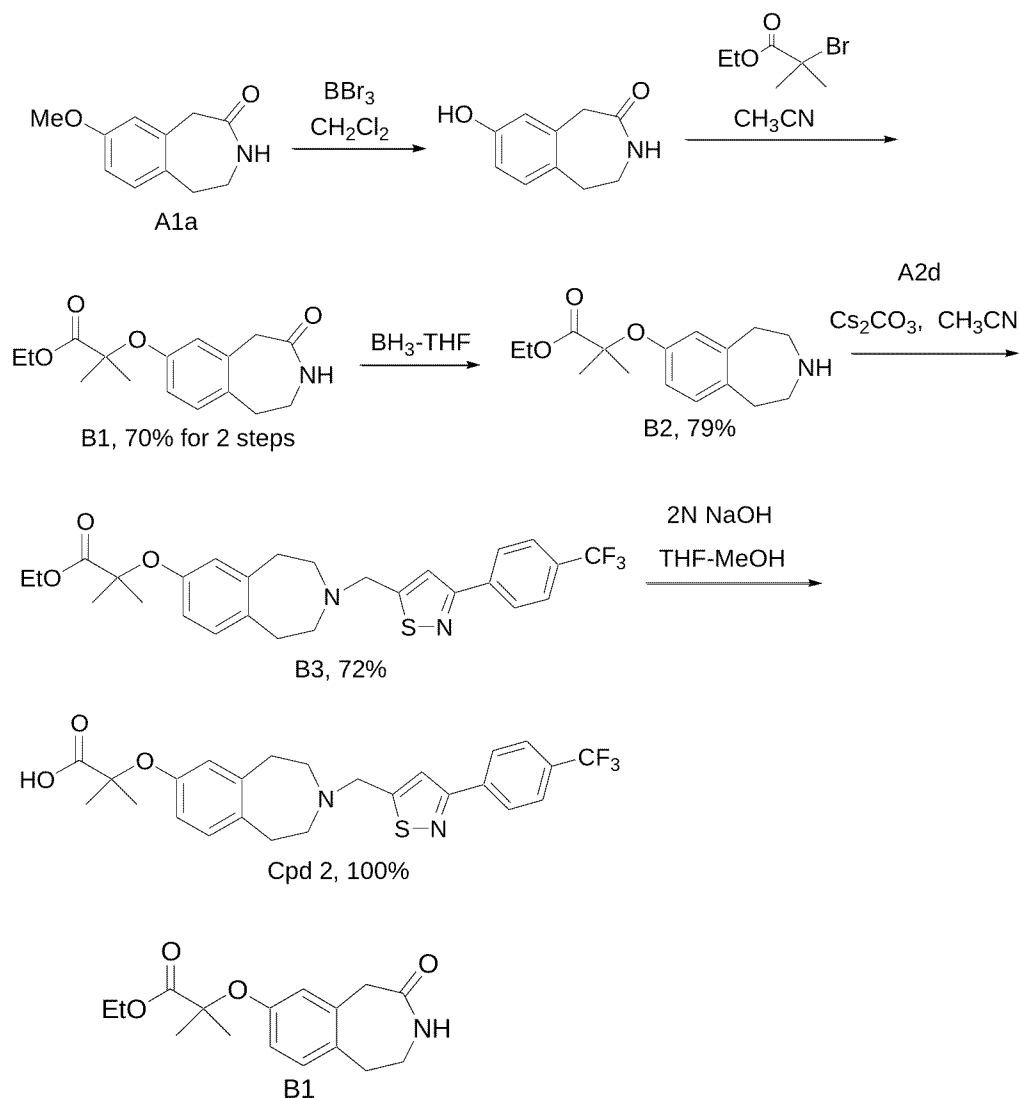
Eksempel B



Compound 2: 2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema B.

Skjema B



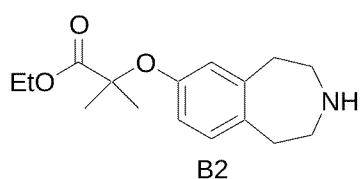
5 2-Methyl-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]
azepin-7-yloxy)-propionic acid ethyl ester

Til en løsning av A1a (4.0 g, 20.9 mmol) i CH₂Cl₂ (20 mL) ble det ved –78 °C tilsatt BBr₃ (1 M i CH₂Cl₂, 62.8 mL, 62.8 mmol). Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og rørt ved romtemperatur i 5 timer. MeOH (5 mL) ble tilsatt sakte
10 for å stoppe reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert for å gi et gult faststoff.

En blanding av den urene fenolen ovenfor, etylbromoisobutyrat (6.1 g, 31.4 mmol) og Cs₂CO₃ (20.8 g, 63.8 mmol) i CH₃CN (200 mL) ble rørt ved 80 °C i 20 timer.
15 Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen fordelt mellom EtOAc og H₂O og

vannsjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4), konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi 4.2 g (70%) av B1 som et hvitt faststoff:

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.57 - 3.52 (m, 2 H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.53 (s, 6 H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



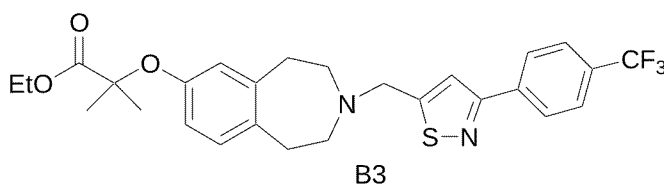
10 2-Methyl-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-propionic acid ethyl ester

- 1 M boran-THF løsningen (20.5 mL, 20.5 mmol) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt og rørt løsning av B1 (2.0 g, 6.85 mmol) i THF (20 mL). Røringen fortsatte ved romtemperatur i 1 time. Løsningen ble avkjølt tilbake til 0 °C og 1N HCl (25 mL)
- 15 ble tilsatt sakte for å reagere med overskuddet boran. Etter røring ved romtemperatur i 15 minutter ble løsningen konsentrert for å fjerne THF. Den vandige løsningen ble vasket med EtOAc, gjort basisk med Na_2CO_3 til $\text{pH} > 10$ og deretter ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert for å gi 1.5 g (79%) av B2 som en farveløs geleaktig olje:

20

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 1.59 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

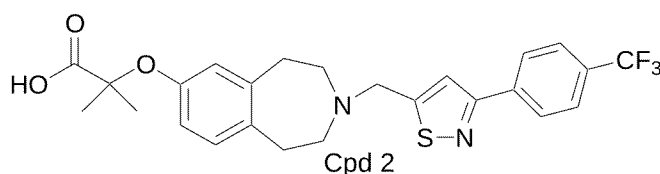
25



2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse B3 ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e ved å erstatte A1b med B2 (hvitt faststoff, 72%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H),
 5 7.55 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J = 8.2,
 2.5 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.80 (m, 4 H),
 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 519 (M+H⁺).



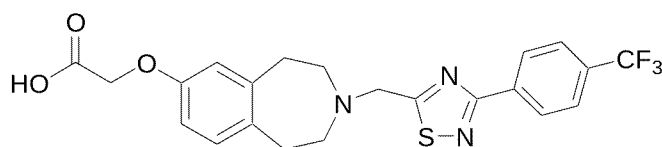
Cpd 2
 2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

10

Forbindelse 2 ble fremstilt ved anvendelse av tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 1. Forbindelse 2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (100%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.80 (d, J =
 15 8.2 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.2,
 2.5 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.33 (m, 4 H), 3.11 (m, 4 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z:
 491 (M+H⁺).

Eksempel C



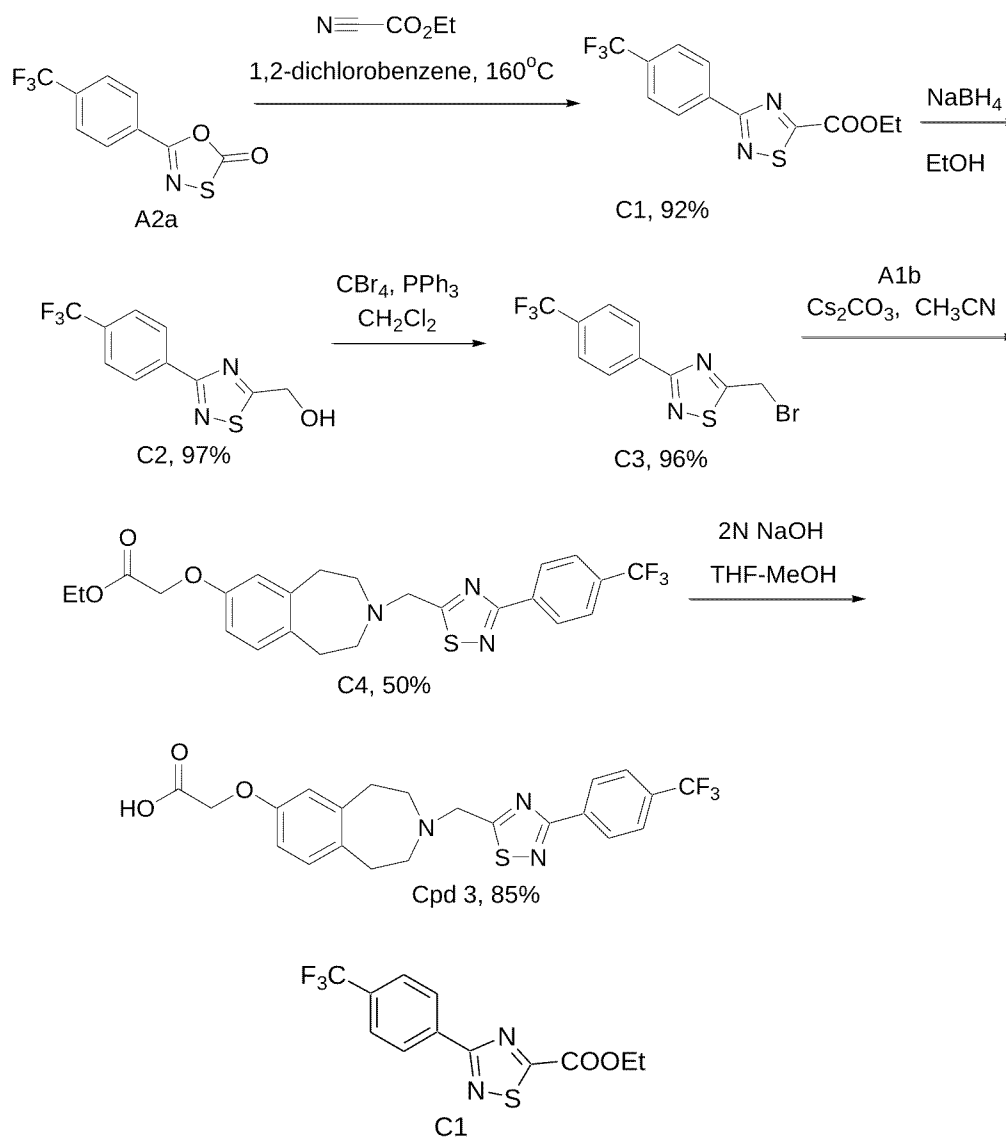
Compound 3: {3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema C.

25

Skjema C



5

10

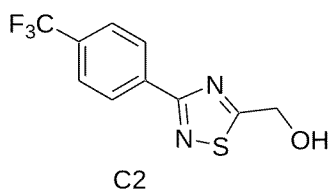
15

3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester

En reaksjonsblanding av A2a (448 mg, 1.81 mmol) og etylcyanoformat (722 mg, 7.29 mmol) i 1,2-diklorbenzen (7 mL) ble varmet opp til 160 °C i 20 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen rensset med kolonnekromatografi for å gi 505 mg (92%) av C1 som et gult faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}^+$).

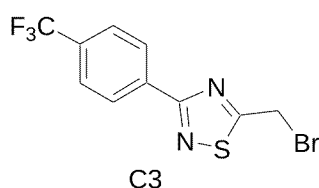
51



[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-methanol

Til en løsning av C1 (200 mg, 0.662 mmol) i EtOH (10 mL) ble det ved romtemperatur tilsatt NaBH₄ (64 mg, 1.7 mmol). Etter røring i 2 timer ble noen få
 5 dråper vann tilsatt for å reagere med overskudd hydrid. EtOH ble fordampet og residuet fordelt mellom CH₂Cl₂ og vann. Den organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert som ga 167 mg (97%) av C2 som off-white krystaller:

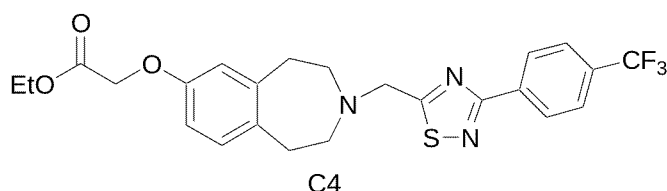
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2 H),
 10 5.20 (s, 2 H), 2.65 (br, 1 H); MS (ES) m/z: 261 (M+H⁺).



5-Bromomethyl-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazole

Forbinelse C3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for
 15 forbindelse A2d. Forbindelse C3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (96%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H),
 4.83 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 321 (M-H⁺).

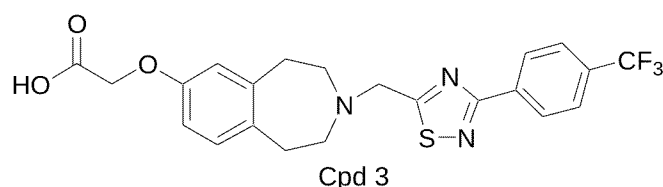


20 {3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse C4 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse C4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (50%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 2.95 – 2.83 (m, 8 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



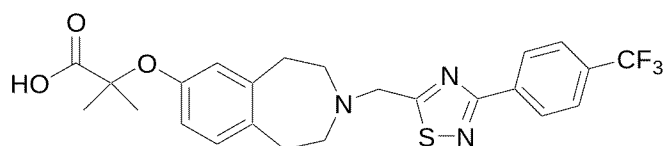
{3-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 1. Forbindelse 3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (85%):

10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.22 (m, 4 H), 3.07 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Eksempel D

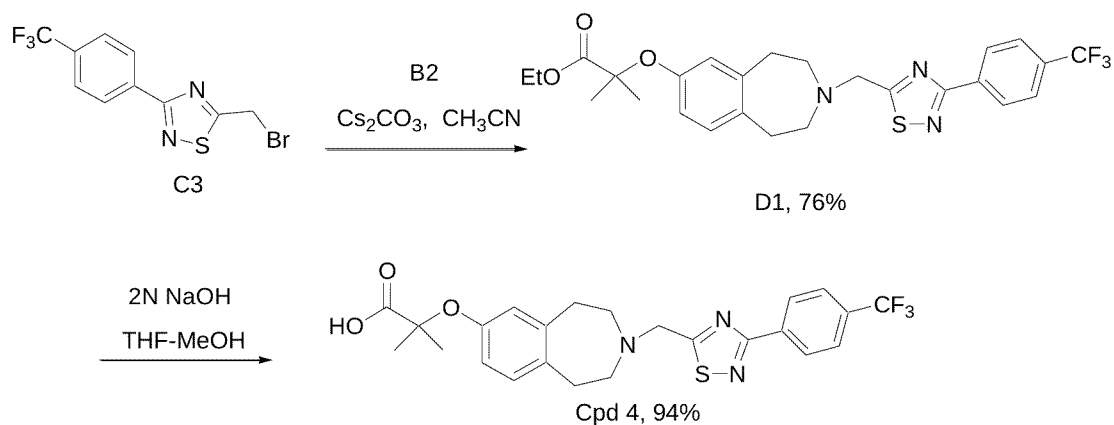


Compound: 2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

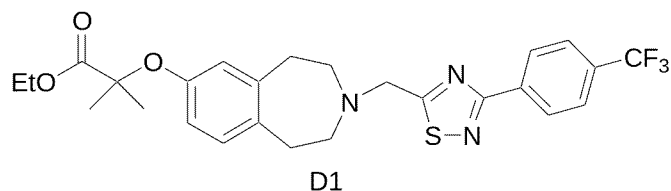
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema D.

20

Skjema D



5



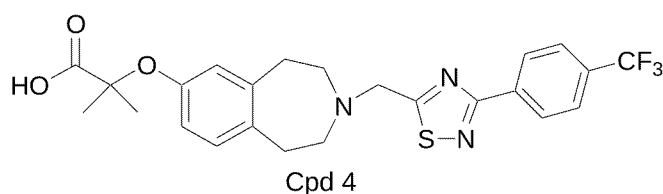
D1
2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}propionic acid ethyl ester

Forbindelse D1 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse B3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (76%):

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 2.91 (m, 4 H), 2.88 (m, 4 H), 1.58 (s, 6 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



Cpd 4
2-Methyl-2-{3-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}propionic acid

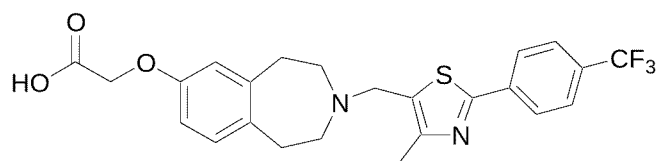
Forbindelse 4 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (94%):

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 3.46 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H), 1.55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Eksempel E



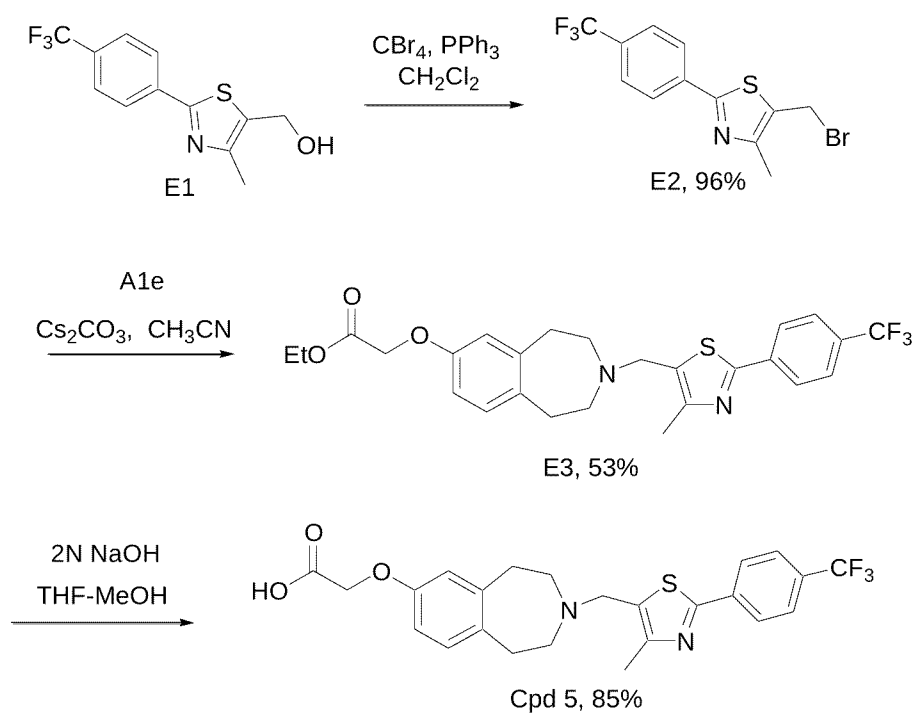
Compound 5: {3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

10

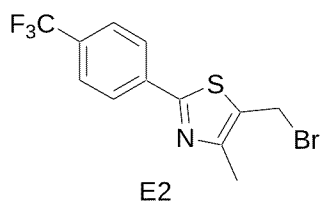
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema E.

Skjema E

15



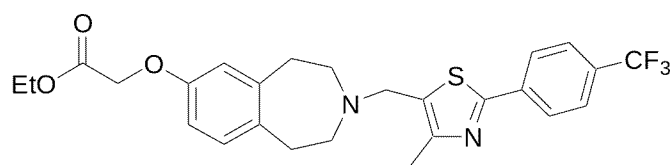
55



5-Bromomethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

Forbindelse E2 ble fremstilt fra forbindelse E1 (Bioorg & Med. Chem. Lett., 2003, 13 (9), 1517-1521) ved å følge en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A2d. Forbindelse E2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (96%):

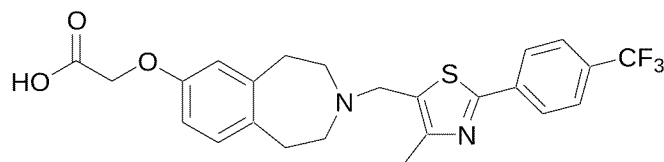
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H).



10 {3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse E3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse E3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (53%):

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.90 – 2.83 (m, 4 H), 2.72 – 2.64 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

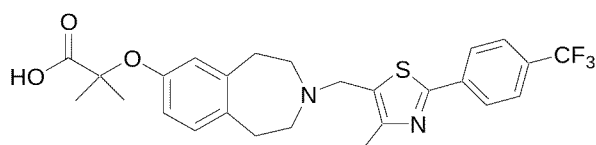


20 {3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 5 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 1. Forbindelse 1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (85%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.40 – 2.85 (m, 8 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 477 (M+H⁺).

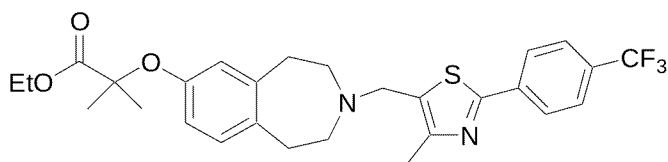
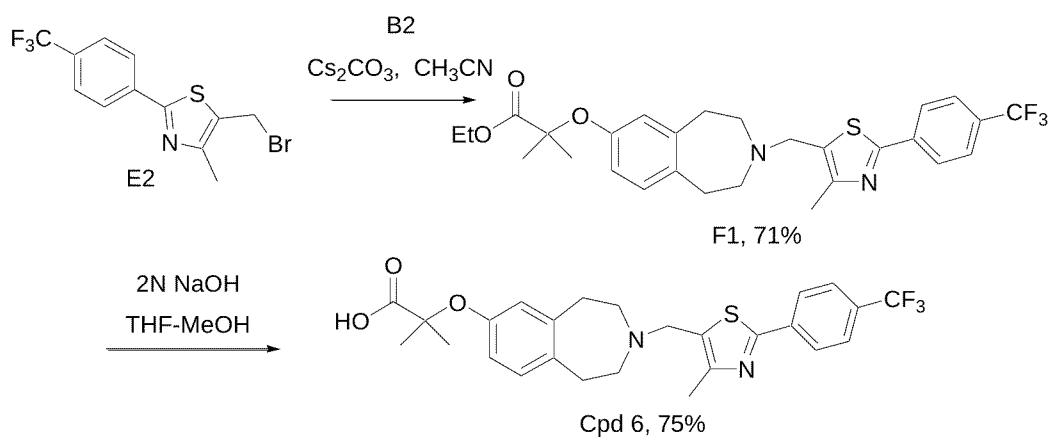
Eksempel F



Compound 6: 2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema F.

Skjema F

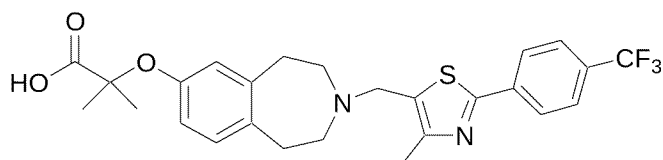


F1

2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse F1 ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse F1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (71%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H),
 5 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).



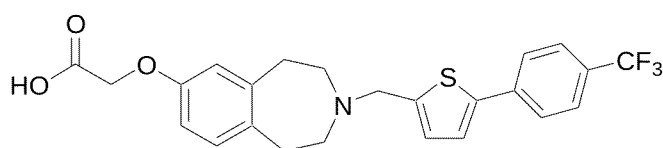
Cpd 6

2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Forbindelse 6 ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for
 10 forbindelse 2. Forbindelse 6 ble oppnådd som et hvitt faststoff (75%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.31 – 3.24 (m, 4 H), 3.01 – 2.97 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H);
 15 MS (ES) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel G

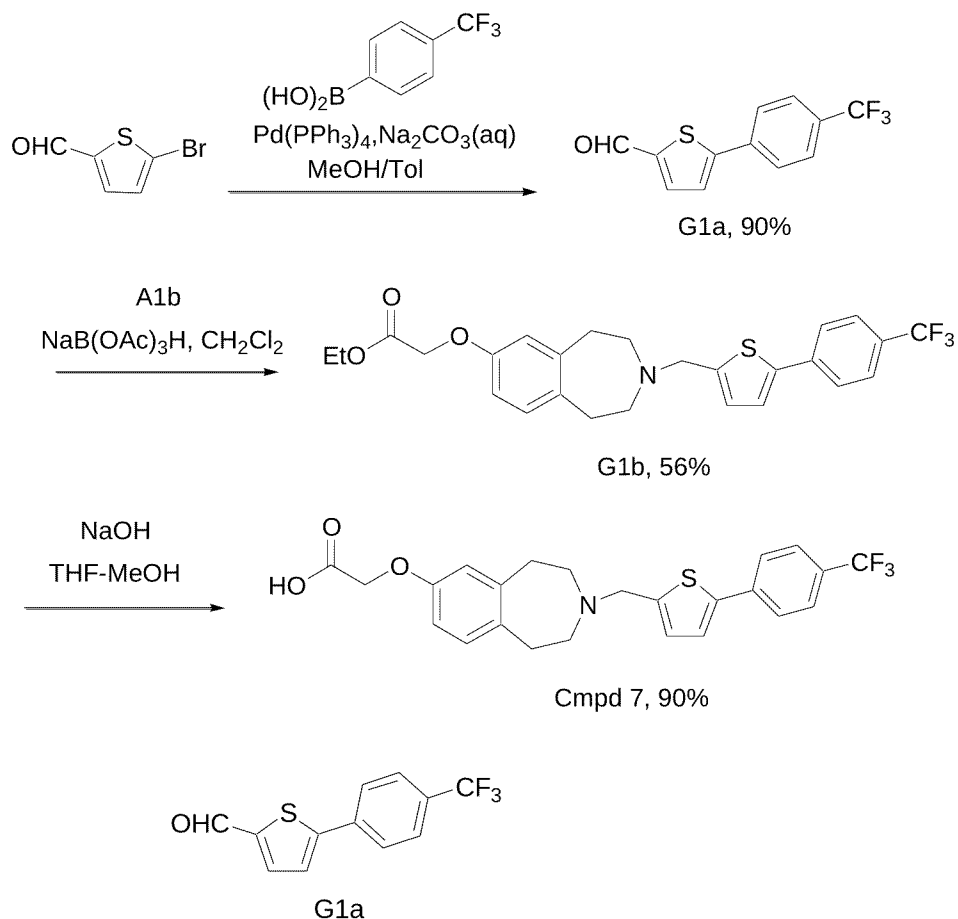


Compound 7: {3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-
 1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema G1 eller G2.

Skjema G1

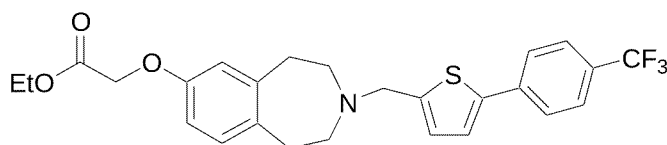


- 5 G1a
5 5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophene-2-carbaldehyde

En blanding av 5-bromotiofen-2-karboksyaldehyd (2 g, 10.5 mmol), 4-trifluormetyl-benzenborsyre (2.19 g, 11.5 mmol), $\text{Pd(PPh}_4)_3$ (605 mg, 0.52 mmol) og 2N Na_2CO_3 (21 mL, 42 mmol) i toluen/MeOH (30 mL/15 mL) ble avgasset med N_2 og deretter
 10 rørt ved 80 °C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom EtOAc og H_2O og vannsjiktet ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4), konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi G1a (2.4 g, 90%) som et hvitt faststoff:

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1 H), 7.79 – 7.77 (m, 3 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 279 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

59

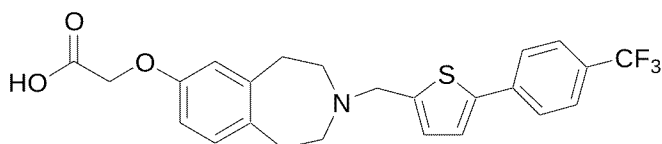


G1b

{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

En blanding av A1b (100 mg, 0.401 mmol) og G1a (113 mg, 0.442 mmol) i diklormetan (4 mL) ble rørt ved romtemperatur i 1.5 timer. Na(OAc)₃BH (170 mg, 0.803 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble deretter rørt i 17 timer. Mettet NaHCO₃ ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert og rensset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse G1b (110 mg, 56%) som et hvitt faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 2.91 – 2.87 (m, 4 H), 2.71 – 2.67 (m, 4 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 490 (M+H⁺).



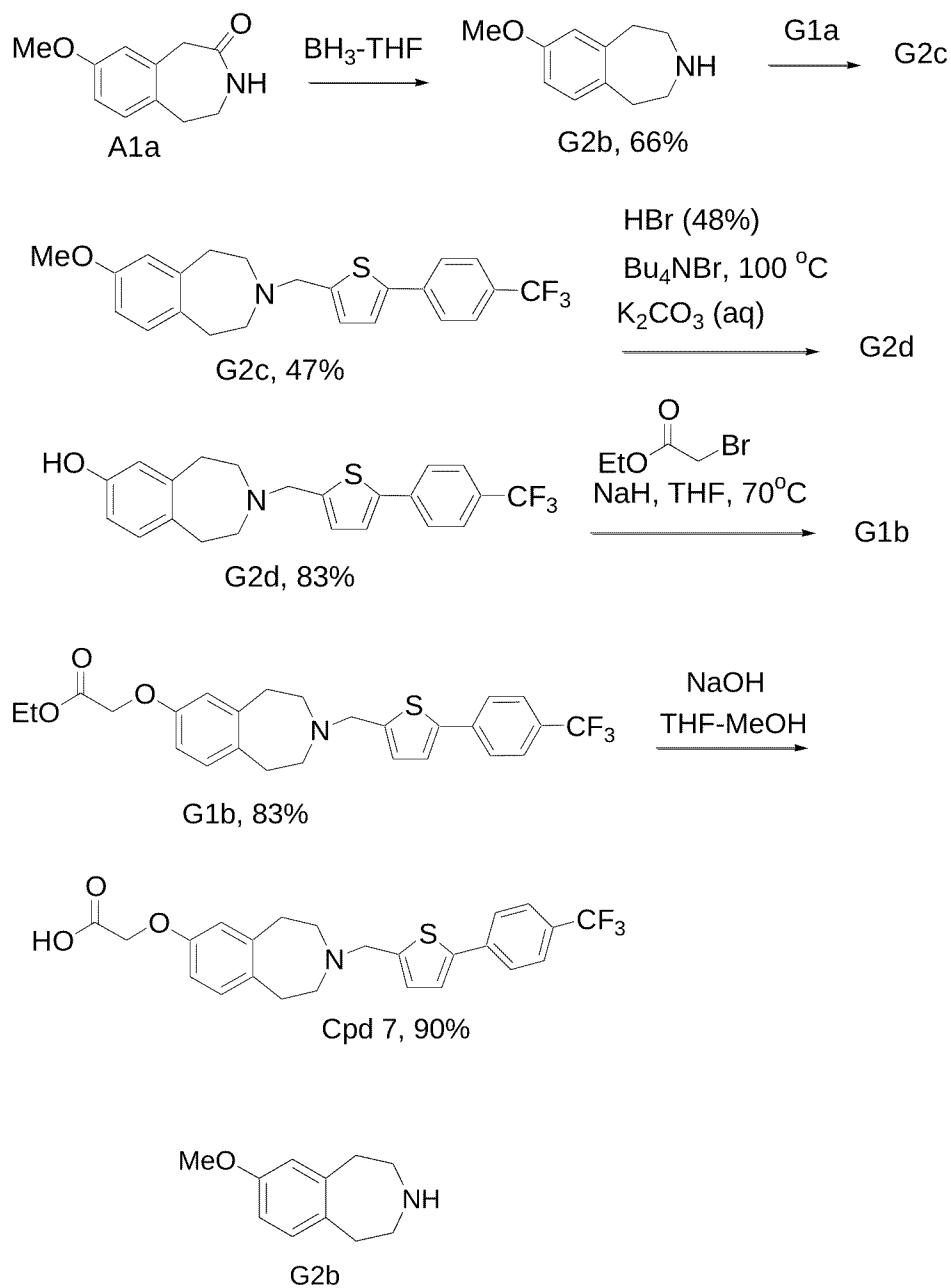
Cpd 7

{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 7 ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 1. Forbindelse 7 ble oppnådd som et hvitt faststoff (90%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.35 – 3.28 (m, 4 H), 3.13 – 3.07 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 462 (M+H⁺).

Skjema G2

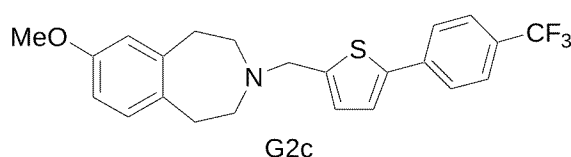


7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

- 10 1 M boran-THF løsning (1 mL, 1.02 mmol) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt og rørt løsning av A1a (1.91 g, 10 mmol, i THF (50 mL)). A1a ble fremstilt i henhold til publiserte fremgangsmåter (Europeisk patentsøknad 204349). Isbadet ble fjernet og løsningen ble varmet opp til reflux i 3 timer. Etter avkjøling tilbake til 0°C ble MeOH (2 mL) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 35
- 15 minutter og konsentrert. Det hvite faste residuet ble behandlet med 6 N HCl (50

mL) og blandingen ble varmet opp til reflux i 1 time og deretter romtemperatur over natten. Den vandige løsningen ble vasket med Et₂O og deretter gjort basisk med 5 N NaOH til PH > 10 og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄), konsentrert og vakuumtørket for å gi G2b (1.17 g, 66%) som en klar gul olje:

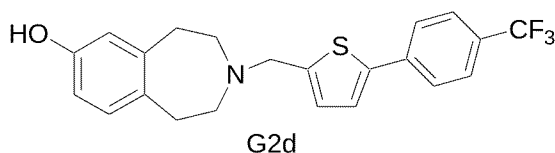
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.70 – 6.60 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.01 – 2.83 (m, 8 H), 2.34 (br, 1 H).



7-Methoxy-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Til en løsning av G2b (2.02 g, 11.4 mmol) og G1a (2.92 g, 11.4 mmol) i diklormetan (50 mL) ble det tilsatt AcOH (0.65 mL, 11.4 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 1,5 timer. Na(OAc)₃BH (3.62 g, 17.1 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble deretter rørt i ytterligere 20 timer. 2 N NaOH ble tilsatt (PH ~ 11) og løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert og renset med kolonnekromatografi for å gi G2c (2.23 g, 47%) som et gult faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.66 – 6.62 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.91 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 418 (M+H⁺).

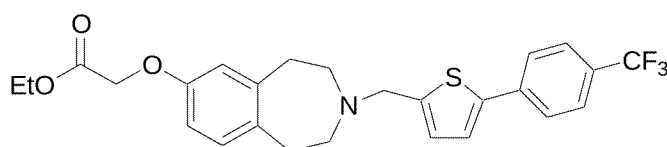


3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

En blanding av G2c (2.21 g, 5.30 mmol), HBr (48%, 6.0 mL, 53.0 mmol) og Bu₄NBr (171 mg, 0.53 mmol) i AcOH (6 mL) ble rørt ved 100 °C i 16,5 timer. Mettet K₂CO₃ ble tilsatt til PH ~ 10 og løsningen ekstrahert med EtOAc. De

kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert for å gi G2d (1.77 g, 83%) som et beige faststoff:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H),
 5 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.60 –
 6.57 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404
 ($\text{M}+\text{H}^+$).



G1b

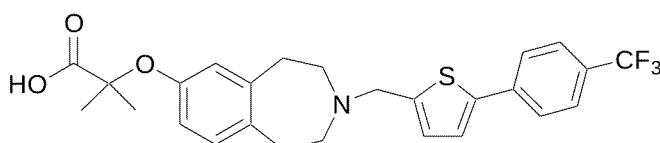
{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-
 1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

10

Til en løsning av NaH (60% i mineralolje, 317 mg, 7.93 mmol) i THF (12 mL) ble
 tilsatt G2d (1.07 g, 2.64 mmol) i THF (5 mL) fulgt av etylbromoacetat (0.35 mL,
 3.17 mmol). Etter røring ved reflux i 1 time ble reaksjonsblandingen avkjølt,
 reaksjonen stoppet med mettet NH_4Cl løsning og blandingen fordelt mellom eter og
 15 vann. Den organiske fasen ble tørket (Na_2SO_4), konsentrert og rensset med
 kolonnekromatografi for å gi G1b (1.02 g, 79%), som ble ytterligere omdannet til
 forbindelsen 7 som beskrevet ovenfor.

Eksempel H

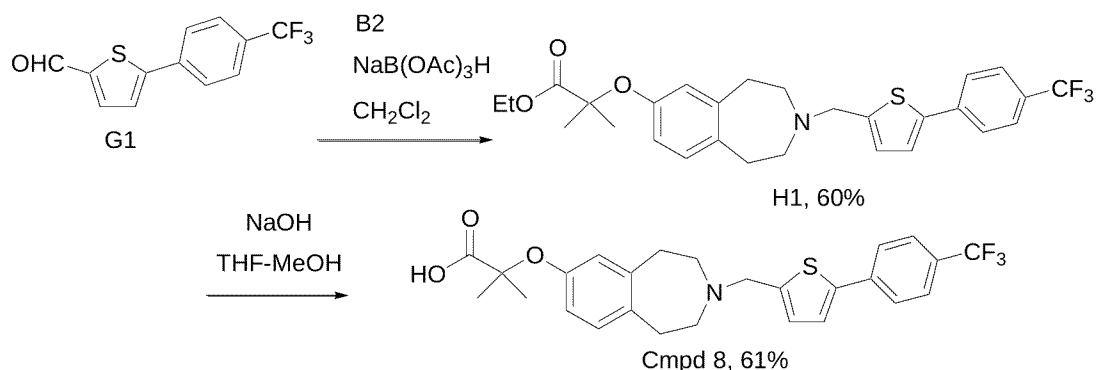
20



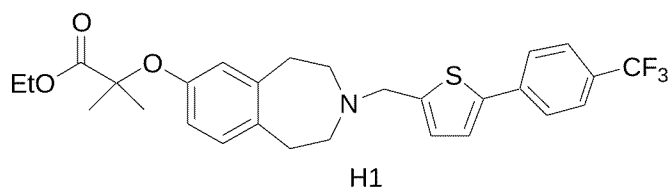
Compound 8: 2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema H.

25

Skjema H

5



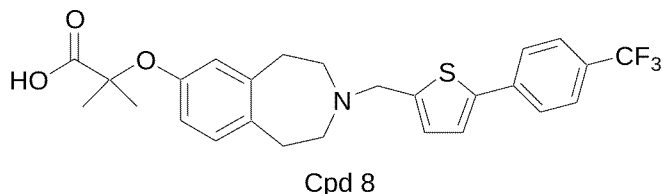
2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse H1 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G2. Forbindelse H1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (60%):

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.94 – 6.91 (m, 2 H), 6.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 1.57 (s, 6 H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 518 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

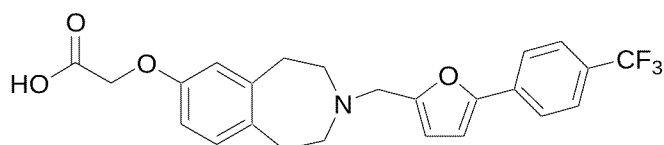
Forbindelse 8 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 8 ble oppnådd som et hvitt faststoff (61%):

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.21 – 3.00 (m, 8 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

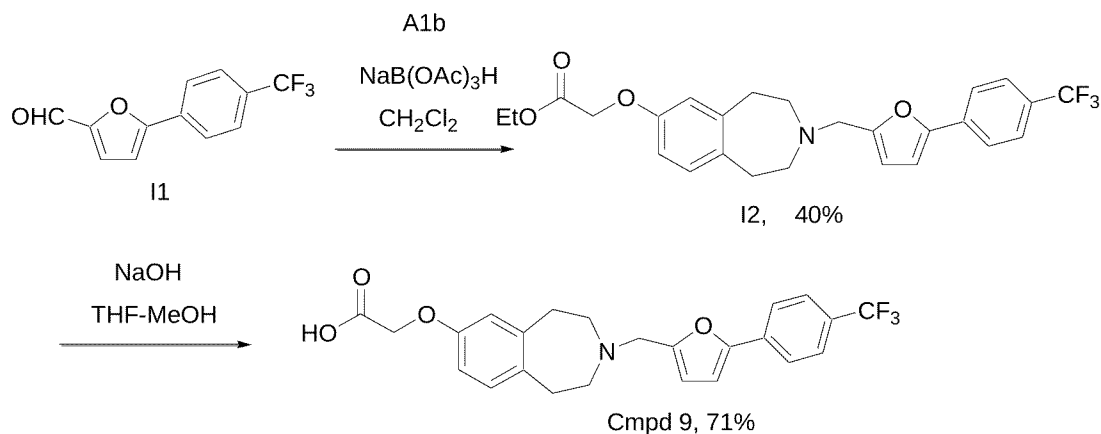
Eksempel I



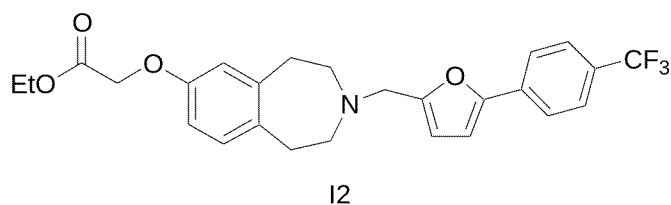
Compound 9: {3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

10 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema I.

Skjema I



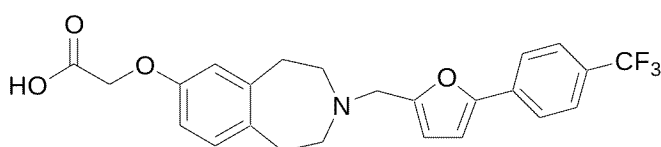
15



{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse I2 ble fremstilt fra forbindelse I1 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2003, 13(13), 2159-2161) ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G2. Forbindelse I2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (40%):

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.68 (m, 2 H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.92 – 2.87 (m, 4 H), 2.73 – 2.67 (m, 4 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Cpd 9

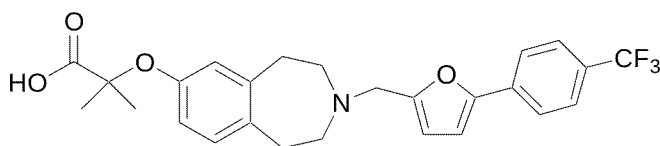
- 10 {3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 9 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 1. Forbindelse 9 ble oppnådd som et hvitt faststoff (71%):

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.98 – 6.94 (m, 2 H), 6.75 - 6.69 (m, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.14 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel J

20

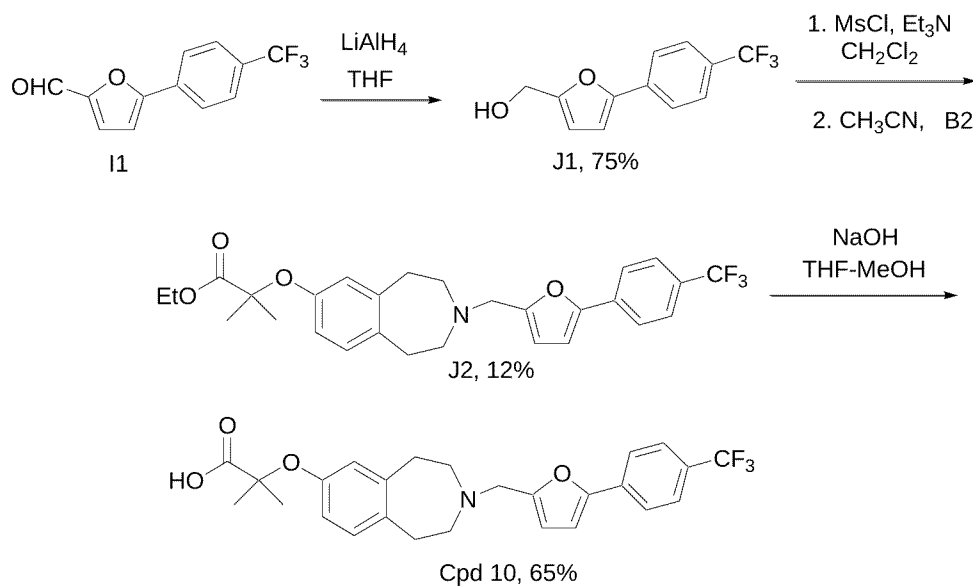


Compound 10: 2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

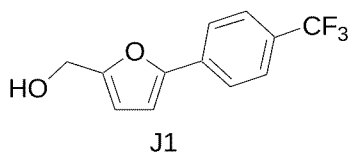
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema J.

25

Skjema J



5



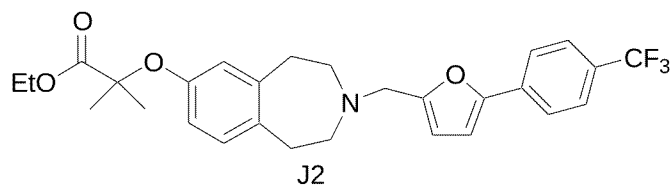
[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-methanol

Forbindelse J1 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse E1. Forbindelse J1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (75%):

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.75 (t, J = 6.0 Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 225 (M-OH).

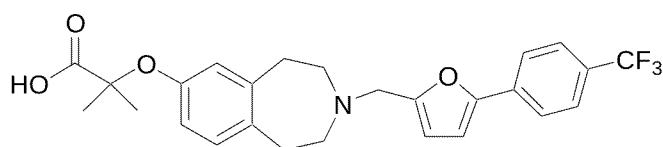
15



2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

En blanding av J1 (80 mg, 0.33 mmol), metansulfonylchlorid (38 mg, 0.33 mmol) og trietylamin (230 μ L, 1.65 mmol) i CH_2Cl_2 (2 mL) ble rørt ved romtemperatur i 1.5 timer. Forbindelse B2 (50 mg, 0.165 mmol) i CH_3CN (1 mL) ble tilsatt og løsningen ble rørt over natten under N_2 . Den resulterende blandingen ble konsentrert og rensset med kolonnekromatografi (EtOAc/heksan) for å gi 10 mg (12%, 2 trinn) av J2 som et hvitt faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.87 (m, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 1.56 (s, 6 H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Cpd 10

2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

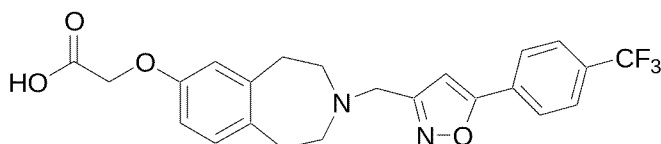
15

Forbindelse 10 ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (65%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.10 – 7.05 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.40 (m, 4 H), 3.11 (m, 4 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

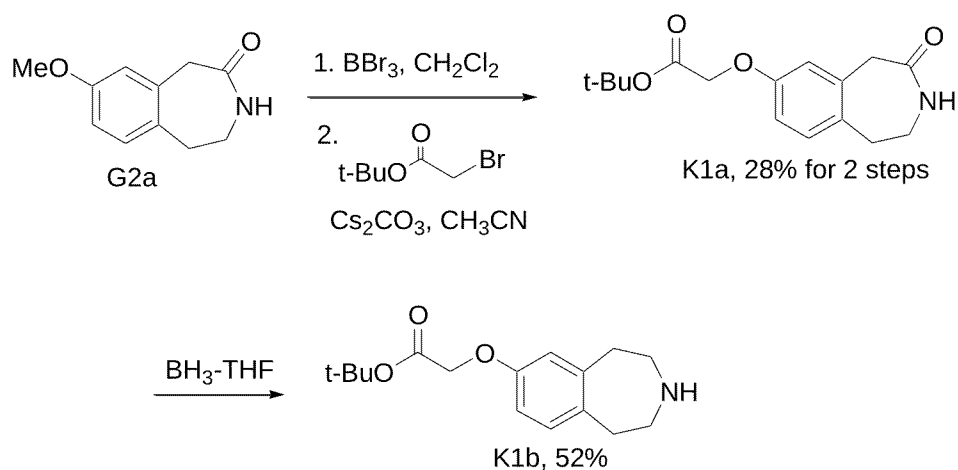
Eksempel K



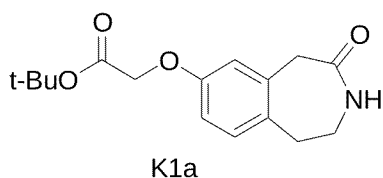
Compound 11: {3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema K1 og K2.

Skjema K1



5



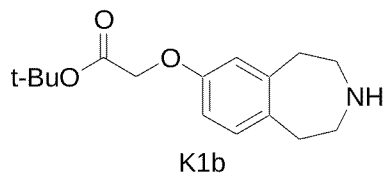
(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester

Forbindelse K1a ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A1b. Forbindelse K1a ble oppnådd som et hvitt faststoff (28% over 2 trinn):

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 8.4$, 2.7 Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.79 (brs, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.58 – 3.52 (m, 2 H), 3.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.49 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

15



(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester

Forbindelse K1b ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A1c. Forbindelse K1b ble oppnådd som en gul olje (52%):

5

CC(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{Toluene}]{(\text{CO}_2\text{Me})_2, \text{NaH}}$ COC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 K2a, 94%

CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{THF-EtOH}]{\text{NaBH}_4}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 K2b, 75%

CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{THF-EtOH}]{\text{NaBH}_4}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 K2c, 98%

CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{t-BuO}}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 K2d, 98%

CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{t-BuO}}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 K2e, 71%

CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{TFA}}$ CCOC(=O)C(=O)C(O)=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1
 Cmpd 11, 96%

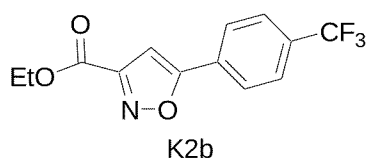
COC(=O)C(=O)C(=C(O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1)

K2a

15 Til en løsning av 1-(4-trifluormetyl-fenyl)etanon (2.0 g, 10.6 mmol) og dimetyloksylat (1.63 g, 13.8 mmol) i toluen (50 mL) ble det ved 0 °C tilsatt NaH porsjonsvis (60%, 636 mg, 15.9 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og deretter 60 °C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble H₂O tilsatt

sakte for å stoppe reaksjonen. Blandingen ble surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4), konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi 2.74 g (94%) av K2a som et hvitt faststoff:

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 297 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic
acid ethyl ester

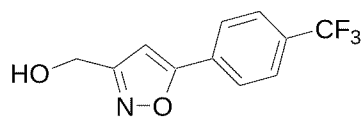
10

Til en løsning av K2a (2.7 g, 9.85 mmol) i EtOH (40 mL) ble tilsatt hydroksylamin hydrogenklorid (2.05 g, 29.5 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og deretter 80 °C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble presipitatet filtrert og vasket med EtOH. Det hvite faste stoffet ble tørket under vakuum for å gi

15 2.0 g (75%) av K2b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20



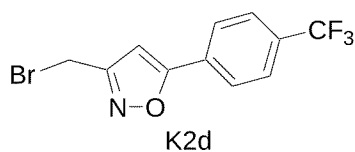
[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-yl]-methanol

Forbindelse K2c ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse C2. Forbindelse K2c ble oppnådd som et hvitt faststoff (98%):

25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 244 ($\text{M}+\text{H}^+$).

71

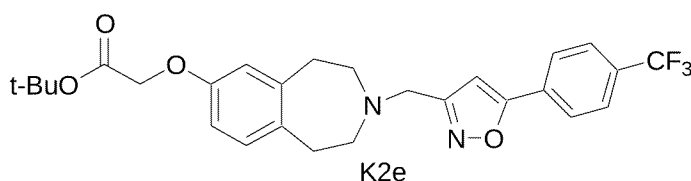


3-Bromomethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isoxazole

Forbindelse K2d ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A2d. Forbindelse K2d ble oppnådd som et hvitt faststoff (98%);

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

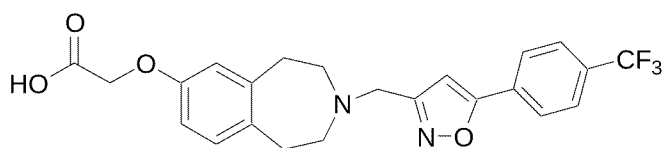


{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid tert-butyl ester

10

Forbindelse K2e ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse K2e ble oppnådd som et hvitt faststoff (71%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.90 – 2.86 (m, 4 H), 2.72 – 2.67 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).



{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

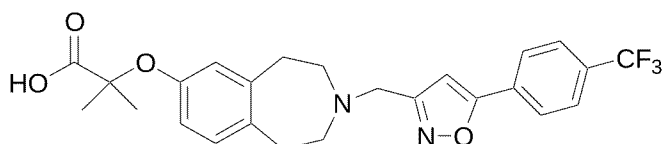
20

Til en løsning av K2e (38.5 mg, 0.076 mmol) i CH_2Cl_2 (1 mL) ble tilsatt trifluoreddiksyre (0.1 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 15 timer, konsentrert og rensset med kolonnekromatografi for å gi 30 mg (96%) av forbindelsen 11 som et hvitt faststoff:

25

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.17 – 7.13 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.64 (s, 4 H), 3.5 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Eksempel L

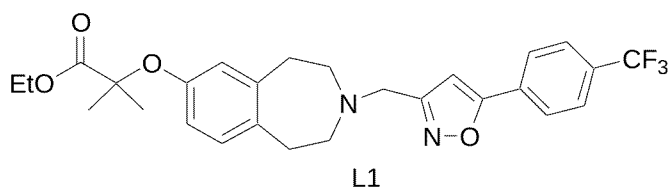
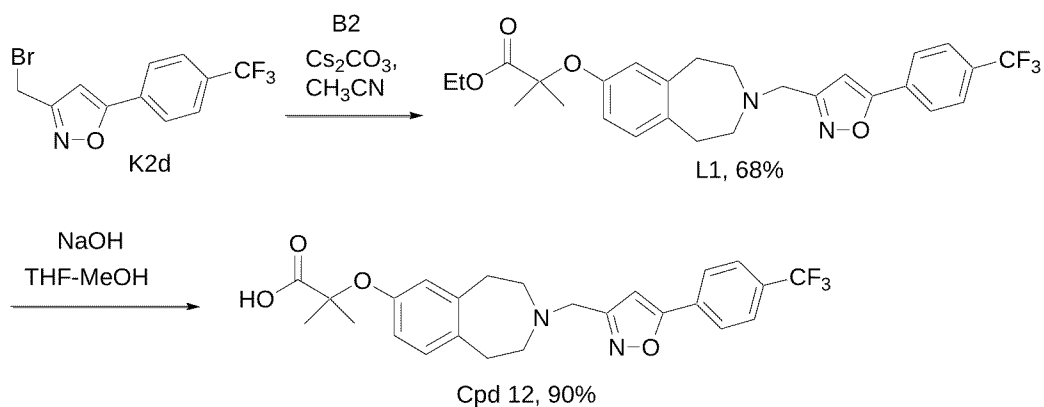


Compound 12: 2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema L.

10

Skjema L



2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

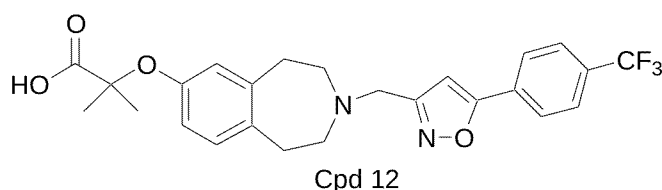
15

Forbindelse L1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse L1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (68%):

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.88 – 2.86 (m, 4 H), 2.73 – 2.70 (m, 4 H), 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



2-Methyl-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

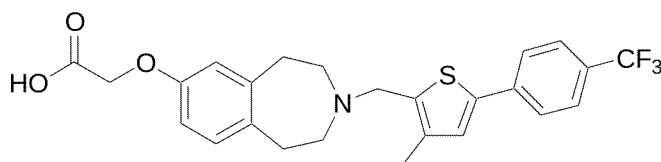
Forbindelse 12 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 12 ble oppnådd som et hvitt faststoff (90%):

10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H), 1.55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

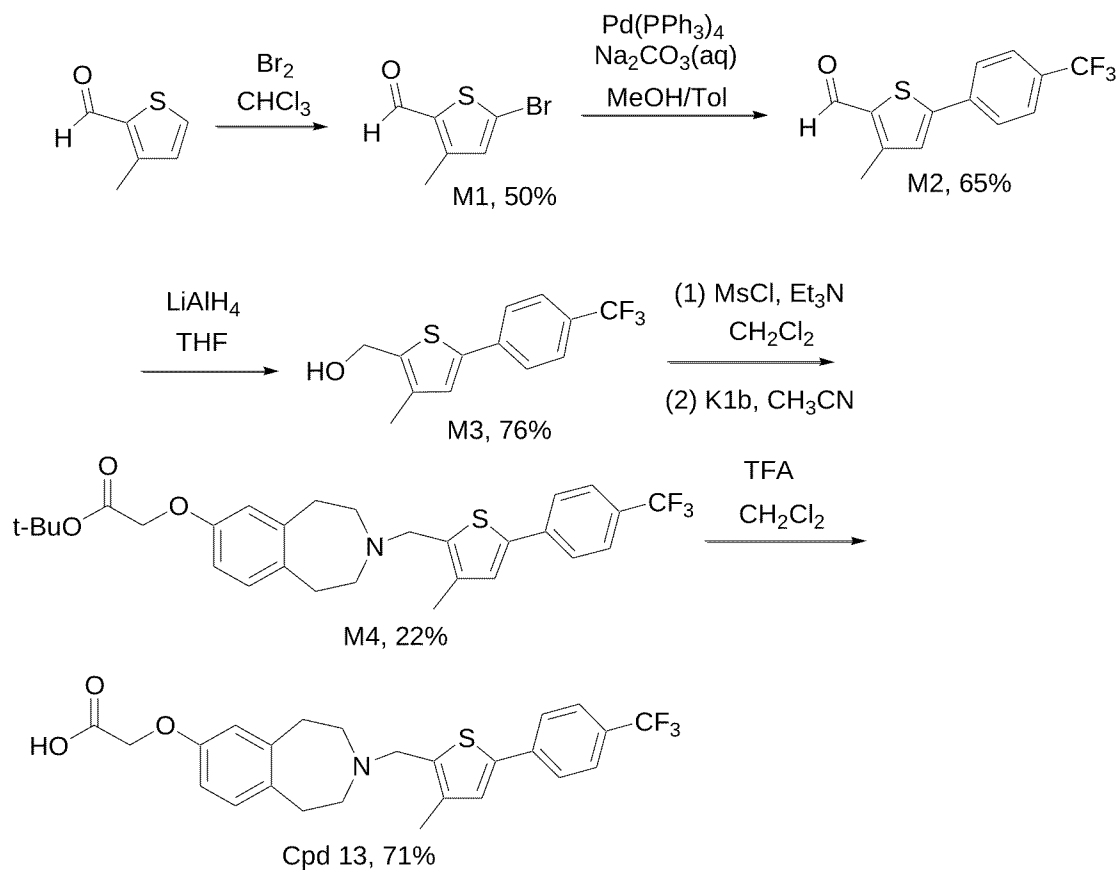
Eksempel M



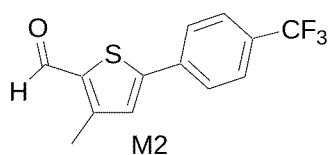
Compound 13: {3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema M.

Skjema M



5



3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophene-2-carbaldehyde

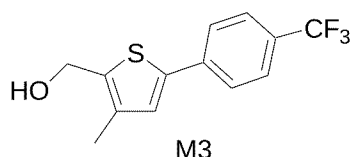
Forbindelse M2 ble fremstilt fra forbindelse M1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1972, 1866) ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse G1a.

Forbindelse M2 ble oppnådd som et hvitt krystallinsk faststoff (65%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 2.61 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 293 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

15

75

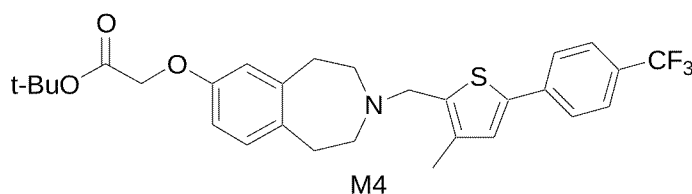


[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-methanol

Forbindelse M3 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse E1. Forbindelse M3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (76%):

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.68 (brs, 1 H); MS (ES) m/z : 255 (M-OH).

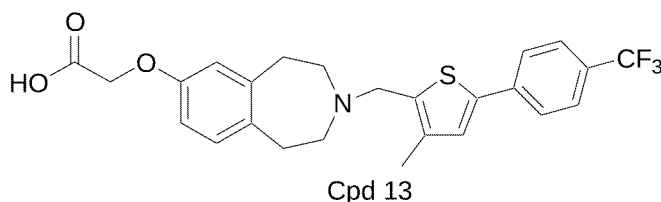


10

{3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid tert-butyl ester

Forbindelse M4 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse J2. Forbindelse M4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (22%):

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.69 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 532 (M+H⁺).



20

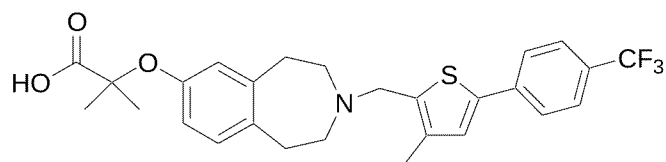
{3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 13 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 11. Forbindelse 13 ble oppnådd som et hvitt faststoff (71%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.73 – 6.70 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 3.17 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Eksempel N

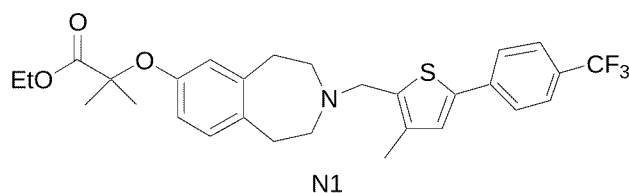
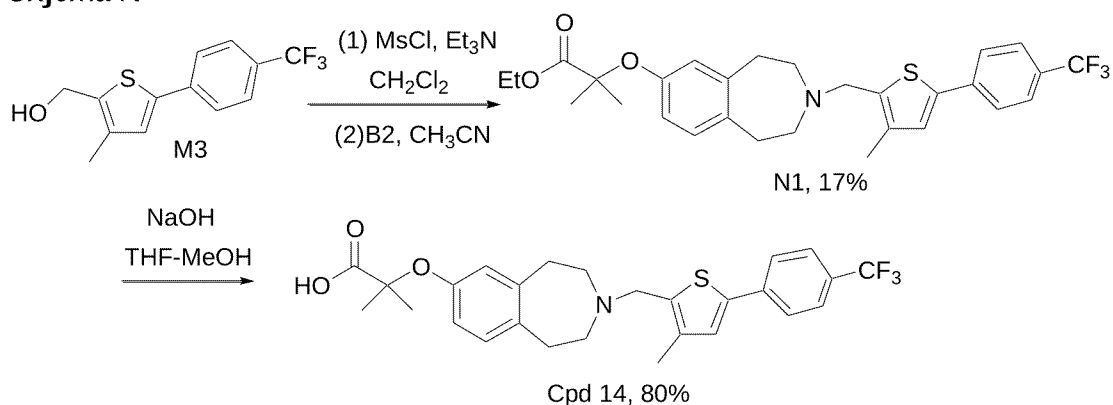


Compound 14: 2-Methyl-2-{3-[3-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema N.

10

Skjema N



2-Methyl-2-{3-[3-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

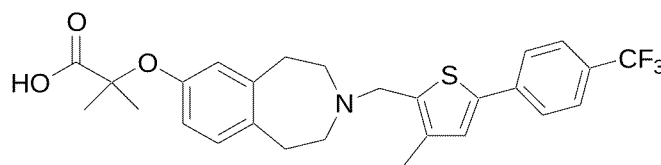
15

Forbindelse N1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse M4. Forbindelse N1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (17%):

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 8.2,

2.7 Hz, 1 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 532 (M+H⁺).



Cpd 14

2-Methyl-2-{3-[3-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

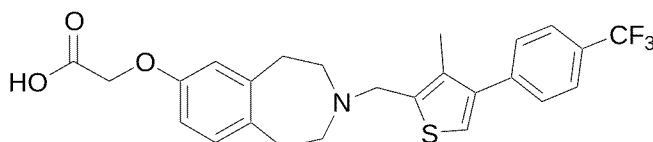
5

Forbindelse 14 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 14 ble oppnådd som et hvitt faststoff (80%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.29 (m, 4 H), 3.13 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 504 (M+H⁺).

10

Eksempel O

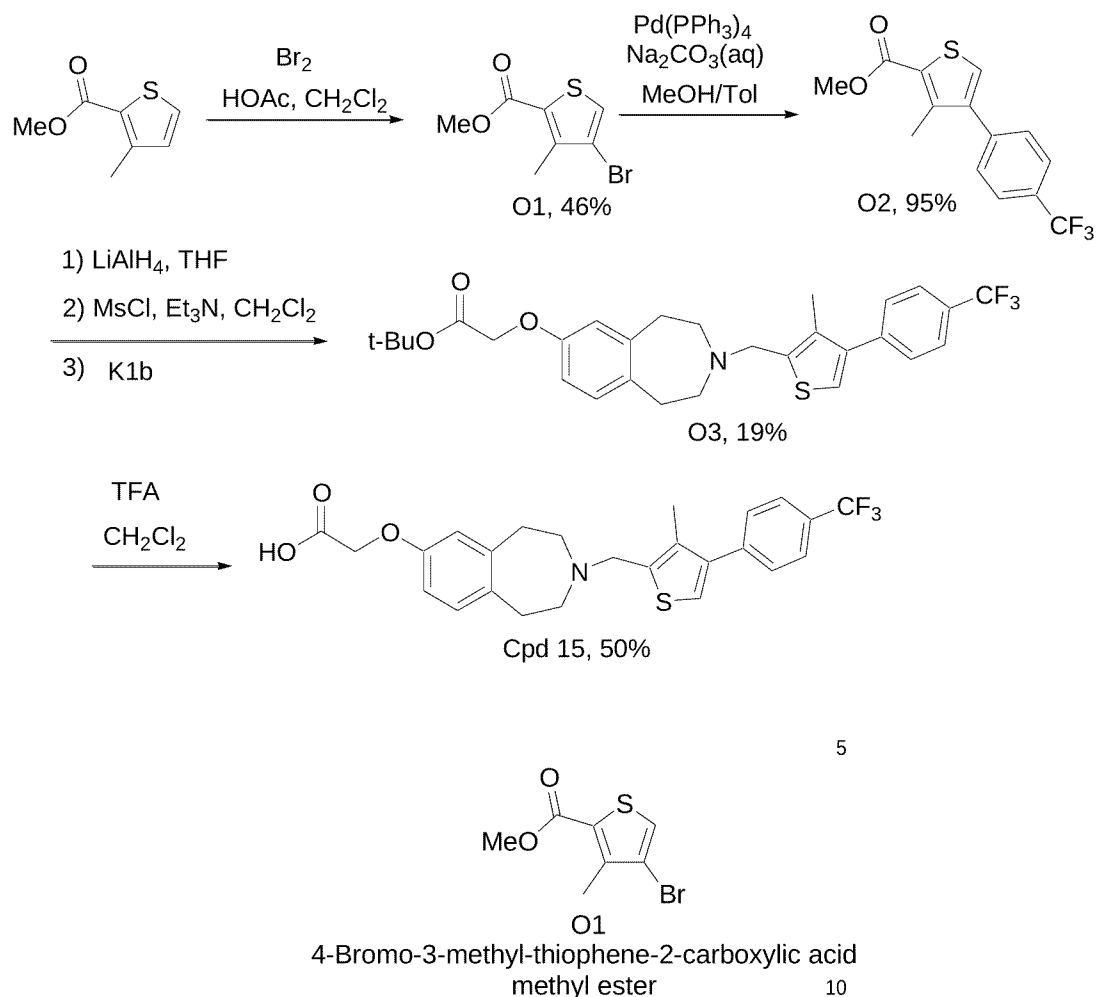


Compound 15: {3-[3-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema O.

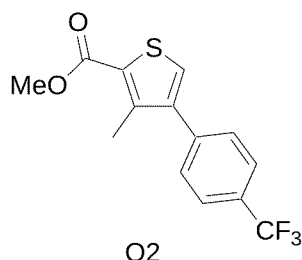
Skjema O



Til en løsning av 3-metyltiofen-2-karboksylsyremetylester (2.0 g, 12.8 mmol) i CH_2Cl_2 (10 mL) og eddiksyre (10 mL) ble tilsatt Br_2 (0.79 mL, 15.3 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 timer og deretter fordelt mellom CH_2Cl_2 og H_2O . Vannsjiktet ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet natriumtiosulfatløsning, tørket (Na_2SO_4), konsentrert og renses med kolonnekromatografi for å gi 1.4 g (46%) av O1 som et hvitt faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H).

79

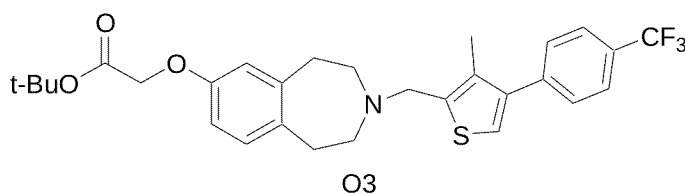


3-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

Forbindelse O2 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse G1. Forbindelse O2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (95%):

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).



{3-[3-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid tert-butyl ester

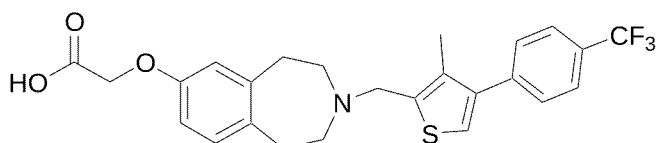
10

Til løsningen av O2 (590 mg, 2.0 mmol) i THF (10 mL) ble det ved 0 °C tilsatt 1.0 M LiAlH_4 (2.16 mL, 2.16 mmol) i THF. Blandingen ble varmet opp til romtemperatur og rørt ved romtemperatur i 1 time. Vann ble sakte tilsatt og det presipiterte faste stoffet ble filtrert og rensset med CH_2Cl_2 . Filtratet ble vasket med
 15 mettet NH_4Cl og den vandige løsningen ble tilbakeekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte organiske fasene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert for å gi et urent faststoff. Dette ble anvendt for å utføre en tilsvarende fremgangsmåte som for fremstilling av forbindelse J2 og ga forbindelsen O3 som et hvitt faststoff (19%):

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

80



Cpd 15

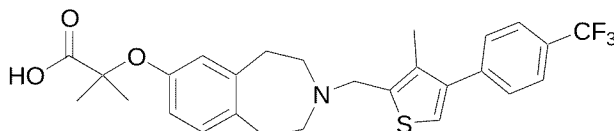
{3-[3-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 15 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 11. Forbindelse 15 ble oppnådd som et hvitt faststoff (50%):

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.72 – 6.67 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.01 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel P

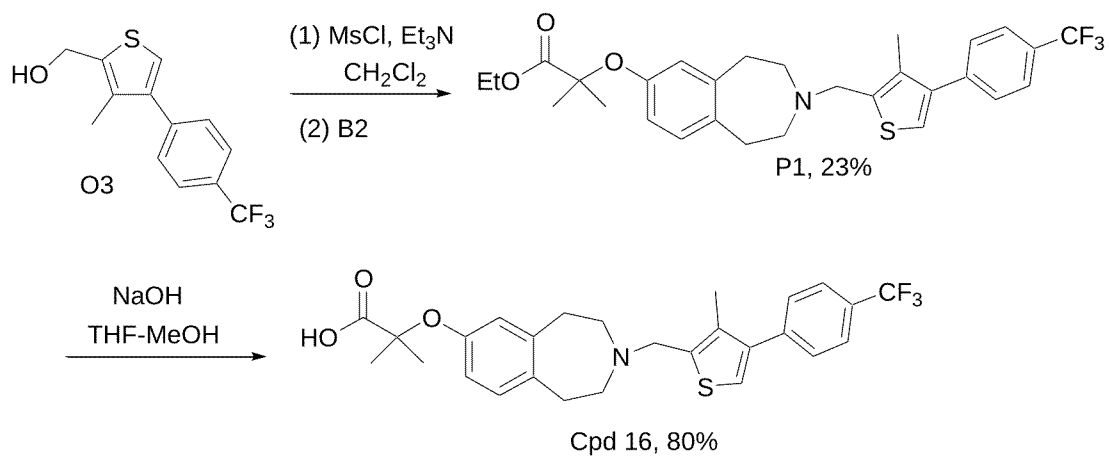
10



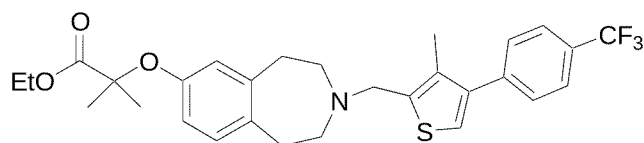
Compound 16: 2-Methyl-2-{3-[3-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema P.

15 Skjema P



81



P1

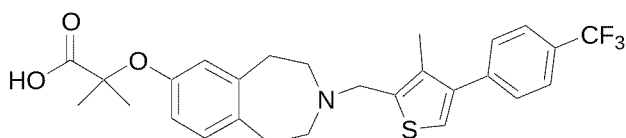
2-Methyl-2-{3-[3-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse P1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse J2. Forbindelse P1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (23%):

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz, 1 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10



Cpd 16

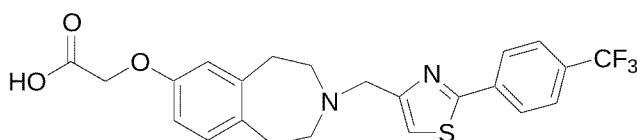
2-Methyl-2-{3-[3-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Forbindelse 16 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 16 ble oppnådd som et hvitt faststoff (80%):

15

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.72 – 7.56 (m, 3 H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.73 – 6.68 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.30 – 3.12 (m, 4 H), 2.95 – 2.89 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 Eksempel Q

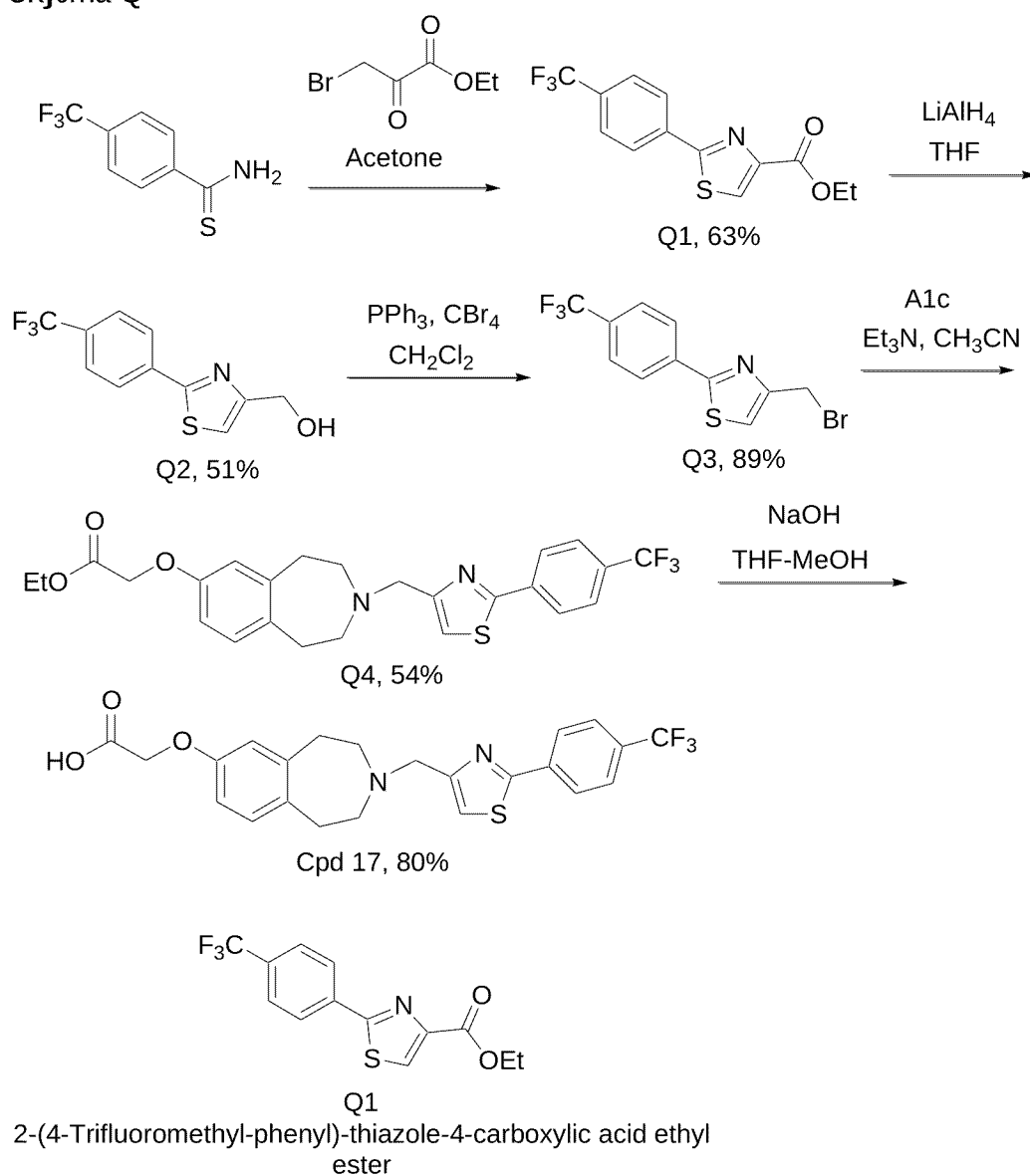


Compound 17: {3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema Q.

25

Skjema Q



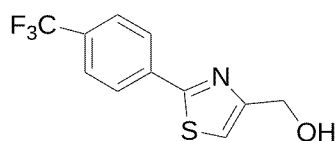
5

Til en rørt løsning av 4-trifluormetyltiobenzamid (2.05 g, 10 mmol) i aceton (10 mL) ble tilsatt etylbrompyruvat (1.95 g, 10 mmol) i aceton (10 mL) dråpevis.

Blandingen ble rørt under reflux i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsningen konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi 1.9 g (63%) av forbindelse Q1 som et hvitt faststoff:

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

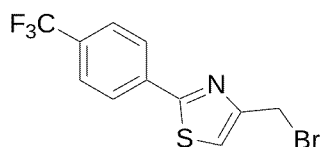


Q2

[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-methanol

Forbindelse Q2 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse E1. Forbindelse Q2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (51%):

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 4.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}^+$).

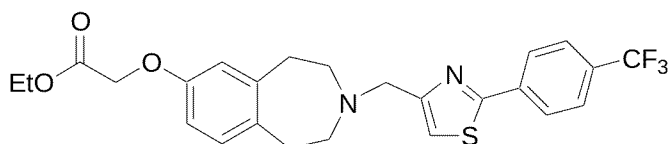


Q3

4-Bromomethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

- 10 Forbindelse Q3 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2d. Forbindelse Q3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (89%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H).



Q4

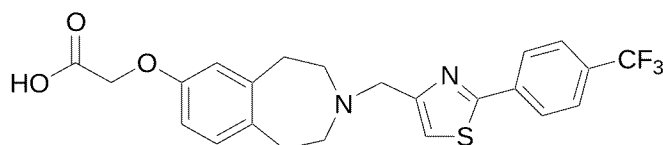
{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

15

Forbindelse Q4 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse Q4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (54%):

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 8.2$, 2.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 2.94 – 2.88 (m, 4 H), 2.79 – 2.71 (m, 4 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

84



Cmpd 17

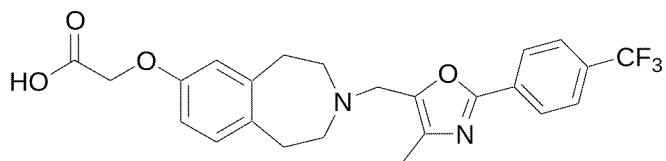
{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 17 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse 17 ble oppnådd som et hvitt faststoff (80%):

5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.71 – 6.68 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.14 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel R

10

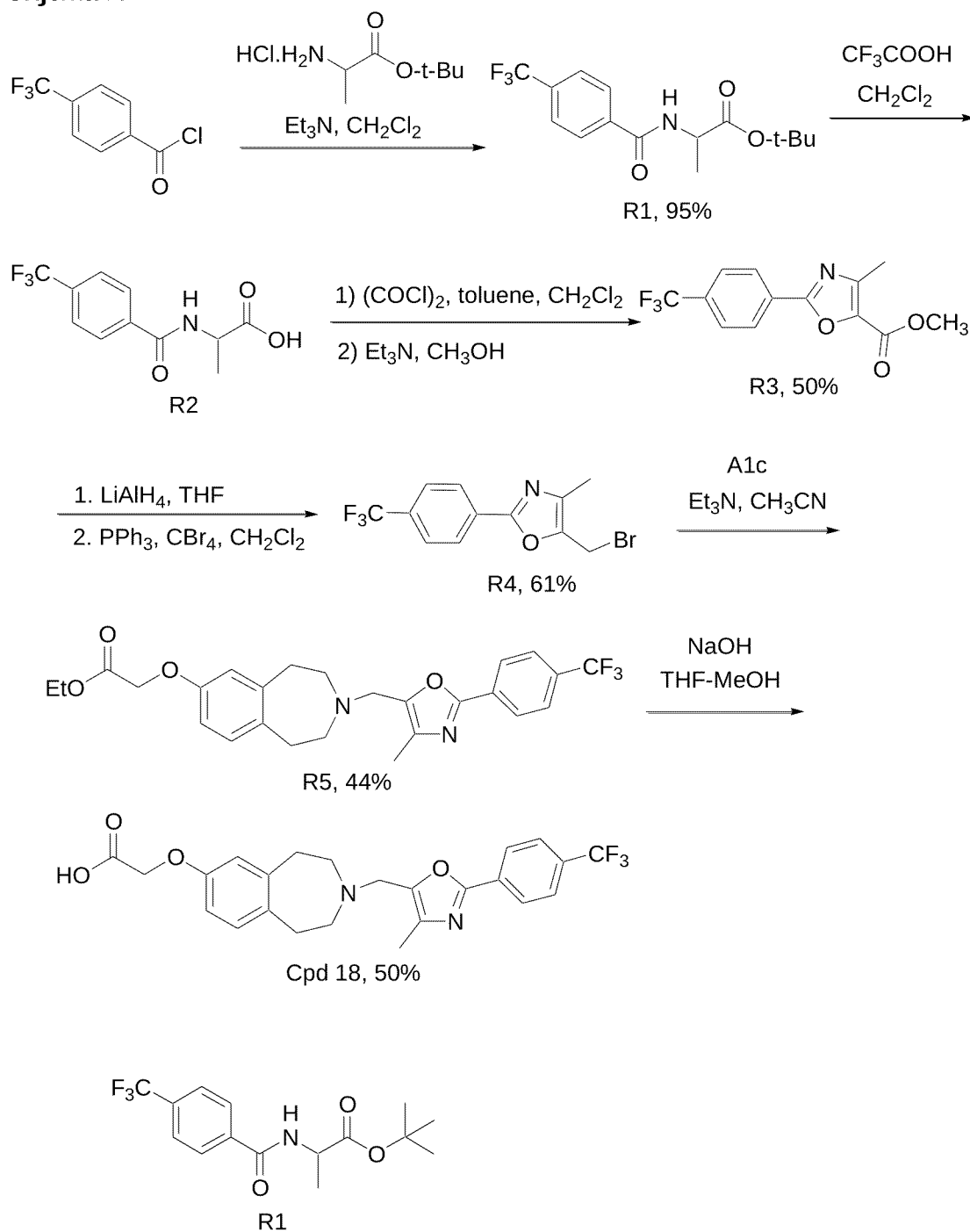


Compound 18: {3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema R.

15

Skjema R



2-(4-Trifluoromethyl-benzoylamino)-propionic acid
tert-butyl ester

5

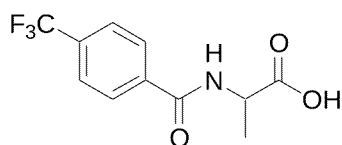
Til en løsning av 2-aminopropionsyre tert-butylesterhydroklorid (2.18 g, 12 mmol) og trietylamin (3.03 g, 30 mmol) i CH_2Cl_2 (60 mL) ble det ved 0 °C tilsatt 4-trifluormetylbenzoylchlorid (1.48 mL, 10 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer og deretter vasket med H_2O , 1 N HCl og H_2O . Etter

10

tørking over Na_2SO_4 ble løsningen konsentrert og rensset med kolonnekromatografi for å gi 3.0 g (95%) av R1 som et hvitt faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.83 (brs, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 1.51 (s, 12 H); MS (ES) m/z : 316 ($\text{M}-\text{H}^+$).

5



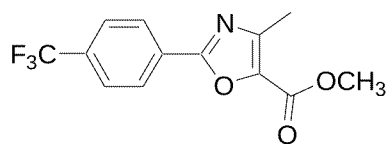
R2

2-(4-Trifluoromethyl-benzoylamino)-propionic acid

Forbindelse R2 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 11. Forbindelse R2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (crude):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

10



R3

4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester

Til en løsning av R2 (1.95 g, 7.47 mmol) i toluen (30 mmol) og CH_2Cl_2 (7.5 mL) ble det tilsatt oksalyklorid (6.52 mL, 74.7 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer og konsentrert.

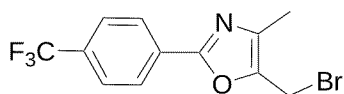
15

To det urene materialet ovenfor ble det ved 0 °C tilsatt Et_3N (1.53 mL, 11.2 mmol) fulgt av MeOH (56 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer, konsentrert og rensset med kolonnekromatografi for å gi 1.06 g (50%) av R3 som et hvitt faststoff:

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

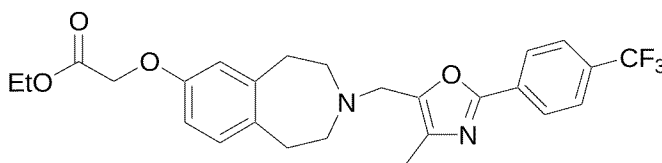


R4

5-Bromomethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole

Forbindelse R3 ble redusert som ga et urent alkoholintermediat ved å følge samme fremgangsmåte som i fremstilling av forbindelsen E1. Forbindelse R4 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2d. Forbindelse R4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (61%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H).



R5

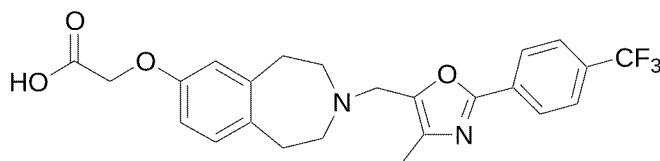
{3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzodiazepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

10

Forbindelse R5 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse R5 ble oppnådd som et hvitt faststoff (44%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 2.92 – 2.87 (m, 4 H), 2.72 – 2.68 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

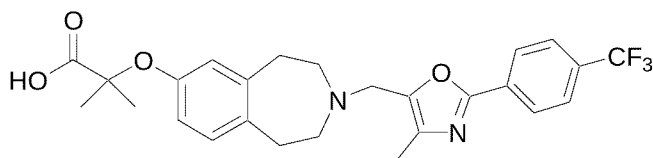


Cpd 18

{3-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzodiazepin-7-yloxy}-acetic acid

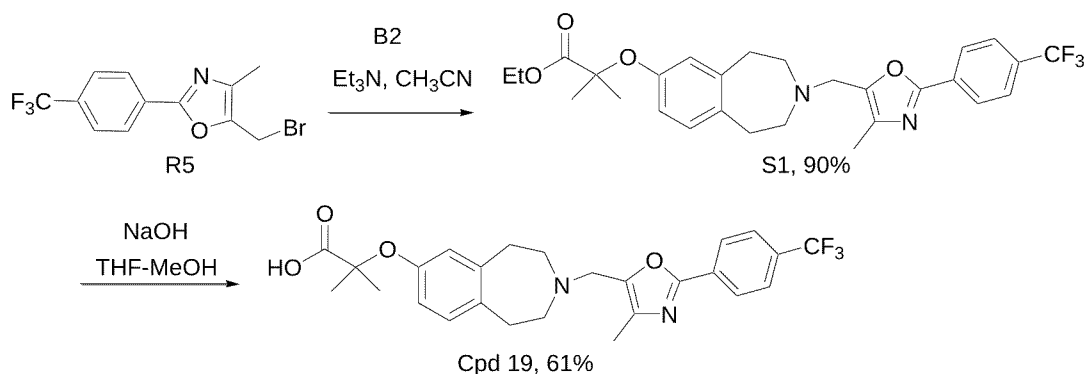
20 Forbindelse 18 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse 18 ble oppnådd som et hvitt faststoff (50%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.70 – 6.67 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 3.05 – 2.95 (m, 4 H), 2.90 – 2.80 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$).

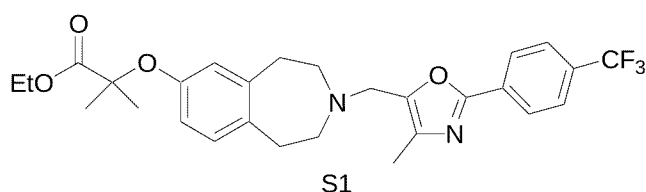
Eksempel S

Compound 19: 2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema S.

Skjema S

10

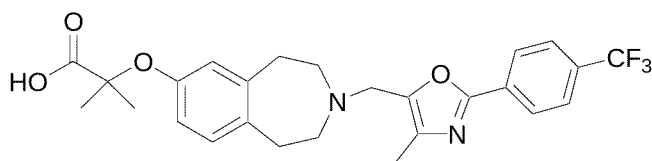


S1
2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse S1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse S1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (90%):

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.90 – 2.82 (m, 4 H), 2.70 – 2.63 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}^+$).

89



Cpd 19

2-Methyl-2-{3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzodiazepin-7-yloxy}-propionic acid

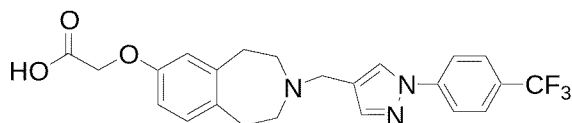
Forbindelse 19 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse

5 2. Forbindelse 19 ble oppnådd som et hvitt faststoff (61%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.85 – 3.75 (m, 2 H), 3.25 – 3.02 (m, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Eksempel 20

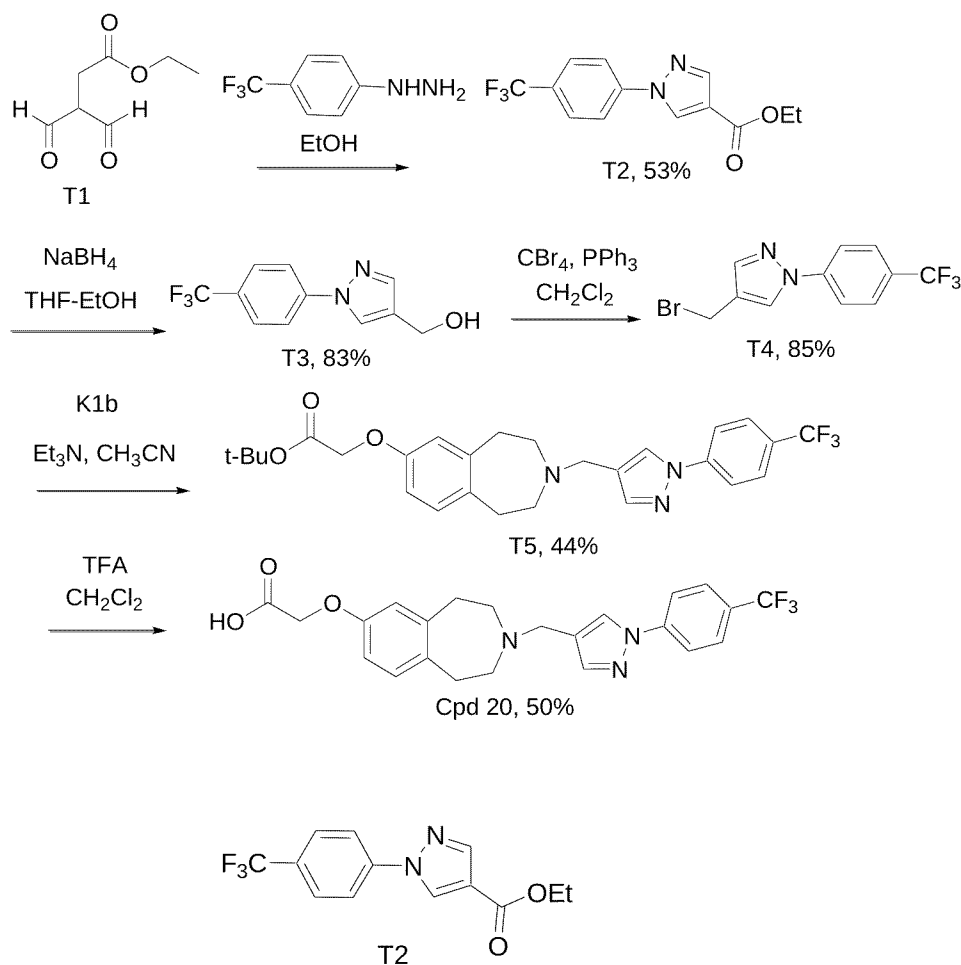


Compound 20: {3-[1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzodiazepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema T.

15

Skjema T



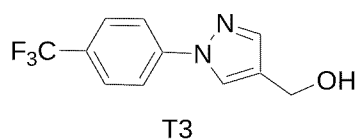
1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

5

Til en løsning av T1 (864 mg, 6 mmol, J. Org. Chem., 1982, 47, 2217-2218) i EtOH (6 mL) ble det ved 0 °C tilsatt (4-trifluormetylphenyl)hydrazin (1.06 g, 6 mmol) i EtOH (30 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 dager og deretter vasket med H₂O, 1 N HCl og H₂O. Etter tørking over Na₂SO₄ ble løsningen konsentrert og renset med kolonnekromatografi for å gi 3.0 g (95%) av R1 som et hvitt faststoff:

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

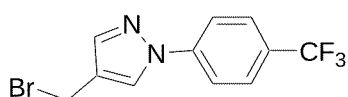


15

[1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-methanol

Forbindelse T3 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som i fremstilling av K2c. Forbindelse T3 ble oppnådd som et hvitt faststoff (83%):

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H),
 5 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 1.66 (t, J = 5.5 Hz, 1 H); MS
 (ES) m/z: 243 (M+H⁺).

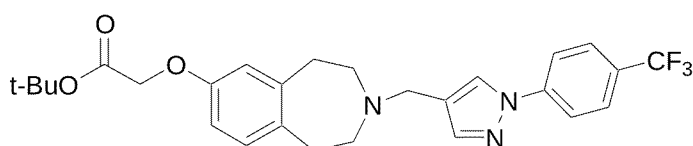


T4

4-Bromomethyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole

- 10 Forbindelse T4 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2d. Forbindelse T4 ble oppnådd som et hvitt faststoff (85%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1 H), 7.75 – 7.60 (m, 5 H), 4.43 (s, 2 H).



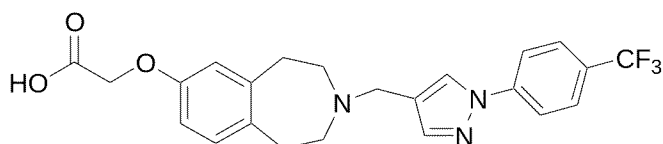
T5

{3-[1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid tert-butyl ester

15

Forbindelse T5 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse T5 ble oppnådd som et hvitt faststoff (44%):

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.72 – 7.67
 20 (m, 3 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.7
 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.93 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H); MS
 (ES) m/z: 502 (M+H⁺).



Cmpd 20

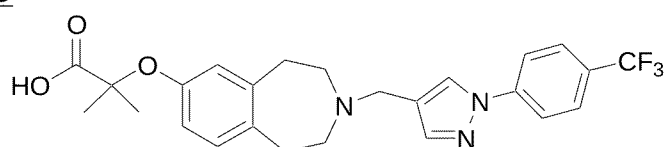
{3-[1-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

25

Forbindelse 20 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som ved fremstilling av forbindelse 11. Forbindelse 20 ble oppnådd som et hvitt faststoff (50%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.93 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.84 – 3.78 (m, 2 H), 3.25 – 2.99 (m, 6 H); MS (ES) m/z: 446 (M+H⁺).

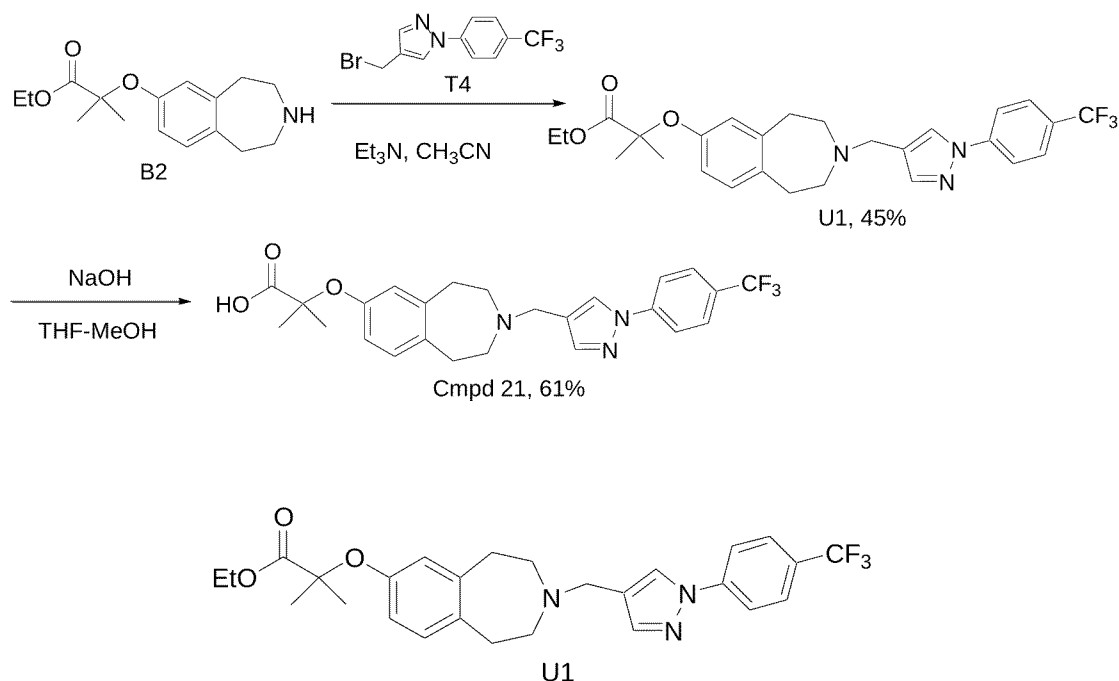
Eksempel U



Compound 21: 2-Methyl-2-{3-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema U.

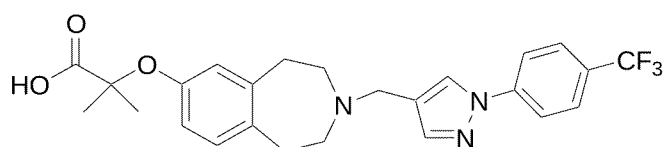
Skjema U



2-Methyl-2-{3-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid ethyl ester

Forbindelse U1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse B3. Forbindelse U1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (45%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 – 7.68 (m, 3 H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 2.96 (m, 4 H), 1.58 (s, 6 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 502 (M+H⁺).



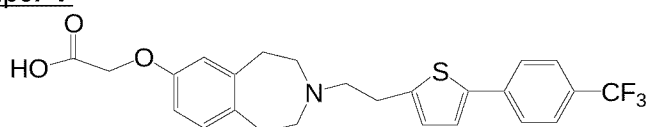
Cmpd 21

2-Methyl-2-{3-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic acid

Forbindelse 21 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse 2. Forbindelse 21 ble oppnådd som et hvitt faststoff (61%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.75 – 6.67 (m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.30 – 3.10 (m, 4 H), 2.81 (m, 4 H), 1.57 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 474 (M+H⁺).

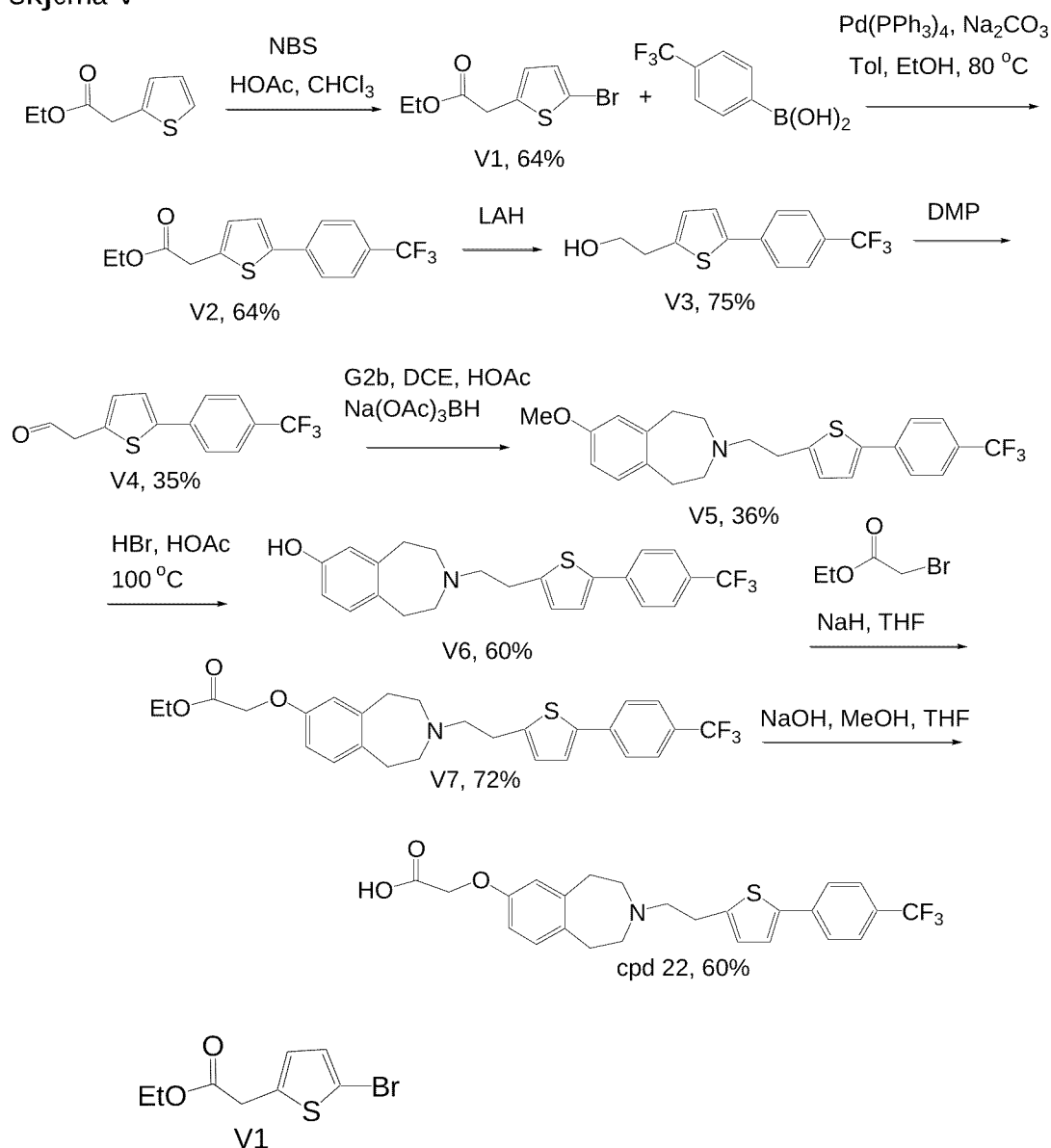
Eksempel V



Compound 22: (3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema V.

Skjema V



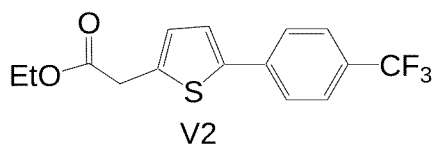
(5-Bromo-thiophen-2-yl)-acetic acid ethyl ester

5

En blanding av 2-tiofenacetat (1.380 g, 8.107 mmol), CHCl₃ (40 mL) og HOAc (40 mL) ble avkjølt på isbad. N-bromosuksinamid (1.472 g, 8.269 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer og deretter helt over i vann (100 mL). Sjiktene ble separert og vannfasen ble ekstrahert med klorform (2 x 30 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann, saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Residuet ble rensert med kolonnekromatografi eluert med EtOAc/heksan for å gi forbindelse V1 som gul olje (1.301 g, 64%):

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.68-6.69 (m, 1 H), 4.15-4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.75 (d, J = 0.7 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).



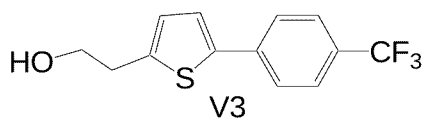
[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-acetic acid ethyl ester

5

Forbindelse V2 (430 mg, 64%) ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.68 (m, 4 H), 7.24 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.18-4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.28-1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

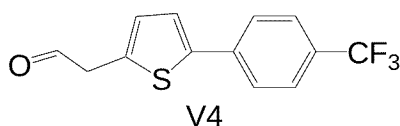
10



2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethanol

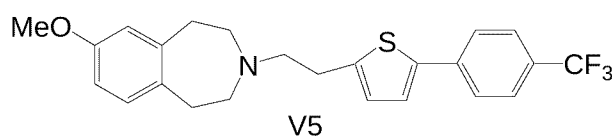
15 Til en THF (5 mL) løsning av V2 (423 mg, 1.347 mmol) ble tilsatt en THF løsning av LAH (1.0 M, 1.62 mmol) ved 0 °C. Etter røring i 30 minutter ble blandingen stoppet med vandig NH_4Cl og deretter ble blandingen ekstrahert med Et_2O . De organiske ekstraktene ble konsentrert og residuet renses med kolonnekromatografi eluert med EtOAc /heksan for å gi forbindelse V3 som et gult faststoff (276 mg, 20 75%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.67 (m, 4 H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.92 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 2 H).



25 [5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-acetaldehyde

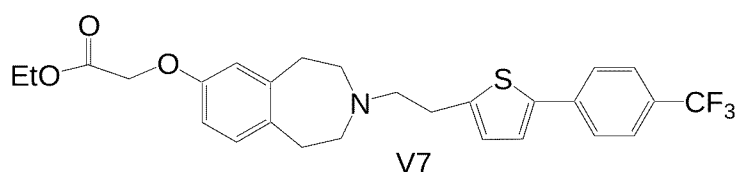
Til en blanding av V3 (194 mg, 0.713 mmol) i CH₂Cl₂ (7 mL) ble det ved 0 °C tilsatt Dess-Martin reagent (333 mg, 0.784 mmol). Blandingen ble rørt i 30 minutter og deretter vasket med en blanding av vandig NaHCO₃ og vandig Na₂S₂O₃, fulgt av saltvann. Etter tørking over Na₂SO₄ ble blandingen konsentrert og det resulterende
 5 residuet renses med kolonnekromatografi eluert med EtOAc/heksan for å gi forbindelse V4 som et gult faststoff (82 mg, 35%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.60-7.68 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 1.2 Hz, 2 H).



V5
 7-Methoxy-3-{2-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]
 10]azepine

Forbindelse V5 (40 mg, 36%) ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse G2c.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71-7.82 (m, 4 H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.62-6.66 (dd, J = 2.5, 8.1 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.98 (m, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.74 (m, 2 H), 2.64 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 432.1 (M+H⁺).

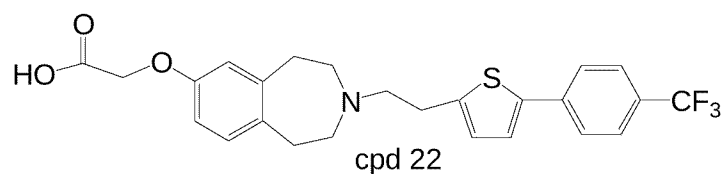


V7
 (3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7
 20 -yloxy)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse V7 (13 mg, 72%) ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse G1b.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.66 (m, 4 H), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.67 (br, 1 H), 4.60 (s, 2

H), 4.24-4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.72-2.91 (m, 12 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 504.0 (M+H⁺).



(3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

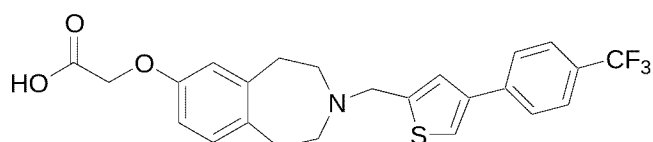
5

Forbindelse 22 (6mg, 60%) ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.68-6.71 (dd, J = 2.5, 8.1 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.03-3.20 (br, 12 H); MS (ES) m/z: 476 (M+H⁺), 474 (M-H⁺).

10

Eksempel W



Compound 23: {3-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

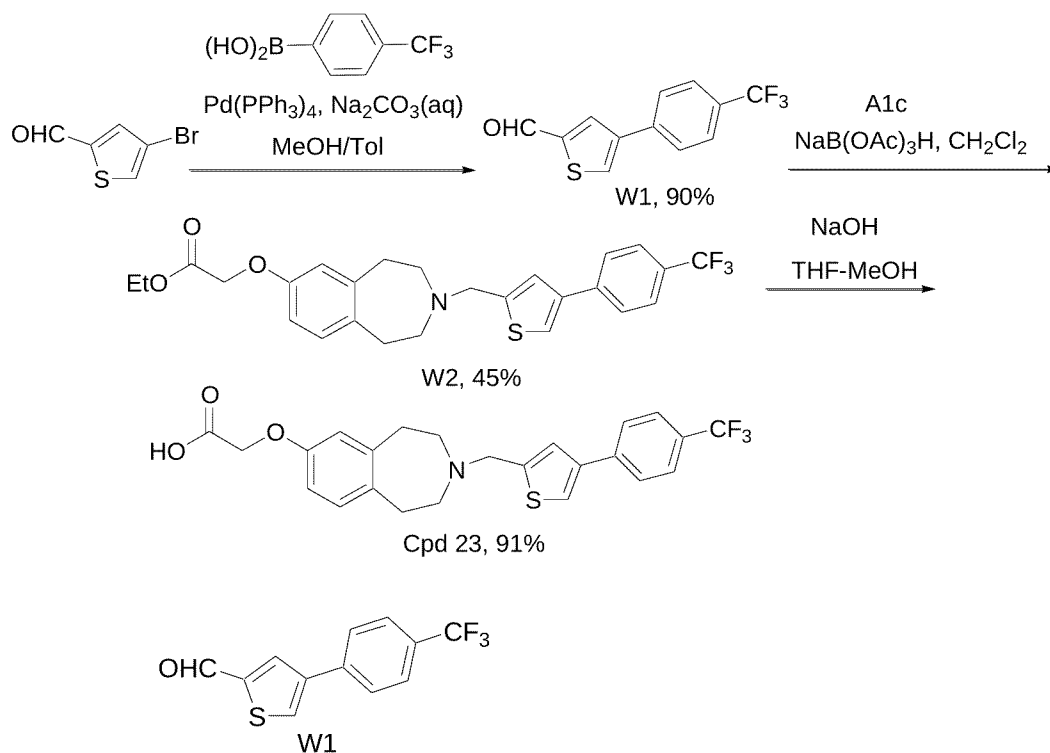
15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema W.

Skjema W

20

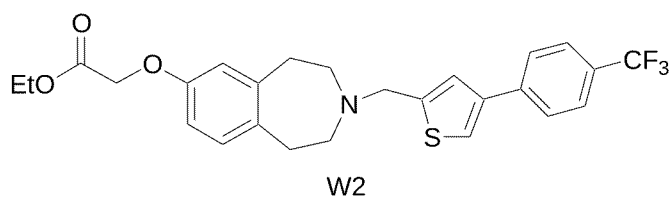
98



- 5 Forbindelse W1 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse G1. Forbindelse W1 ble oppnådd som et hvitt faststoff (90%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.00 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 (s, 4 H).

10



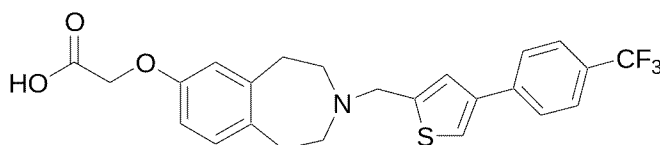
{3-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse W2 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse G2. Forbindelse W2 ble oppnådd som et hvitt faststoff (45%):

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 2.92

– 2.84 (m, 4 H), 2.73 – 2.65 (m, 4 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 490 (M+H⁺).



Cpd 23

{3-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

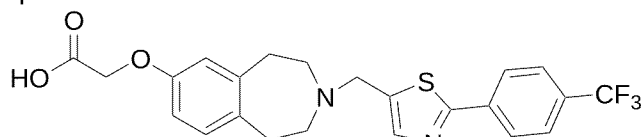
5

Forbindelse 23 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse A2e. Forbindelse 23 ble oppnådd som et hvitt faststoff (91%):

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 – 7.65 (m, 3 H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.72 – 6.68 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.15 – 3.03 (m, 4 H), 2.89 – 2.75 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 462 (M+H⁺).

10

Eksempel X



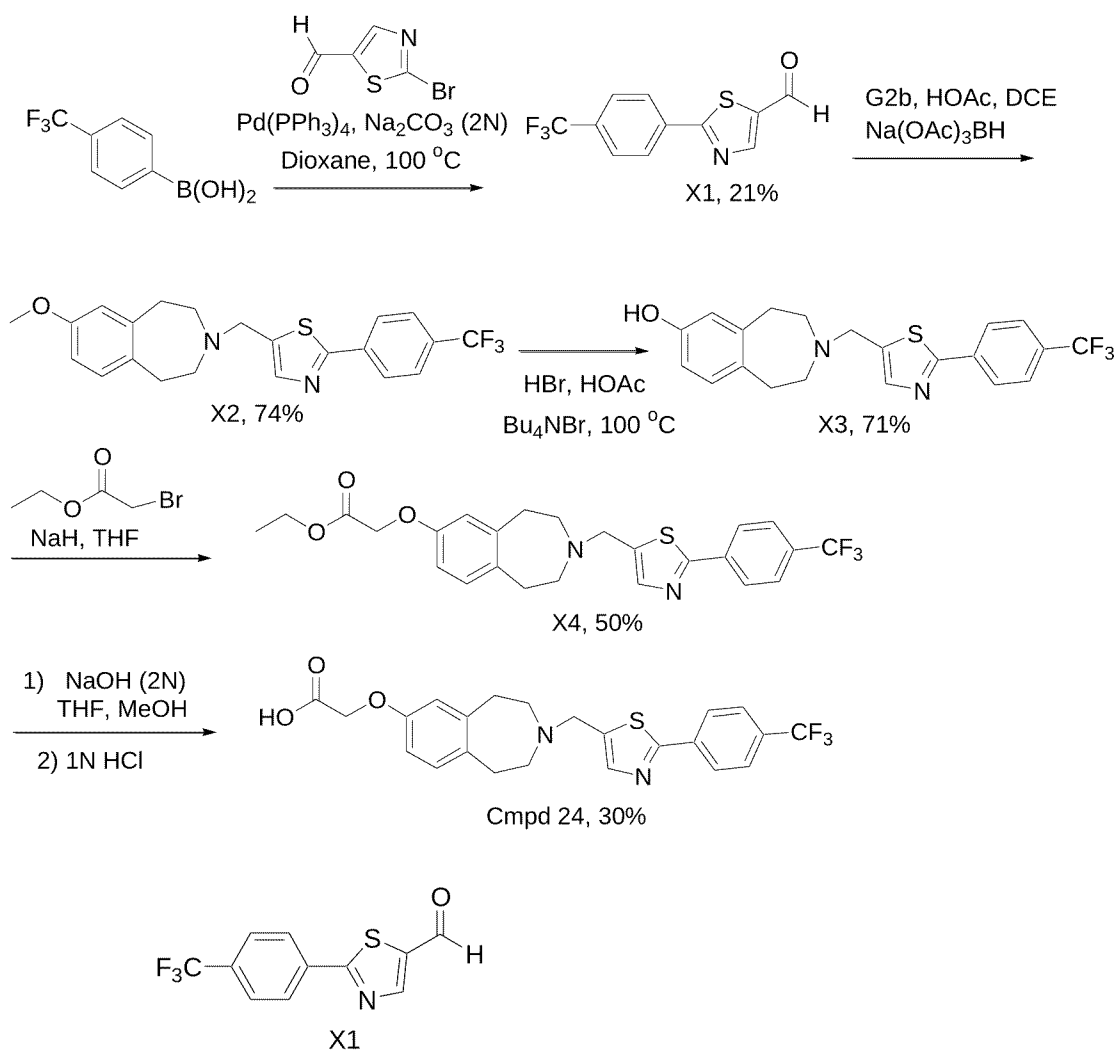
Compound 24: {3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

15

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema X.

Skjema X

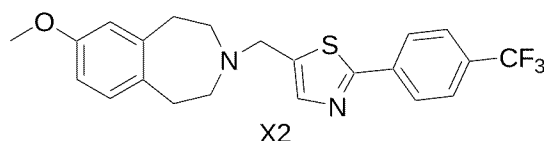
100



5

En blanding av 2-bromo-5-formyltioazol (525 mg, 2.73 mmol), (4-trifluormetyl)-fenyloborsyre (519 mg, 2.73 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (95 mg, 0.082 mmol) og 2 N vandig Na_2CO_3 (5.5 mL, 10.94 mmol) ble refluksert i dioksan (8 mL) i 20 timer. Blandingen ble avkjølt og fordelt mellom EtOAc og vann. Etter separering av sjiktene ble den organiske fasen vasket med vann og saltvann. Den ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Det urene produktet ble rensert med kolonnekromatografi eluert med EtOAc/heksan. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et gult faststoff (145 mg, 21%).

101



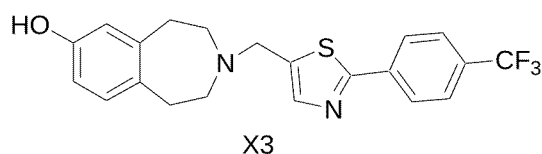
X2
7-Methoxy-3-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Forbindelse X1 (139 mg, 0.541 mmol) og forbindelse A1a (96 mg, 0.541 mmol) ble blandet med dikloretan (2 mL) og iseddiksyre (0.031 mL, 0.541 mmol) ble tilsatt.

- 5 Etter røring av den resulterende blandingen ved romtemperatur i 3 timer ble Na(OAc)₃BH (172 mg, 0.811 mmol) tilsatt og blandingen ble rørt i ytterligere 21 timer. Blandingen ble deretter gjort basisk med 2N vandig NaOH og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble konsentrert under redusert trykk. Rensing med kolonnekromatografi ga forbindelse X2 som et hvitt faststoff (168 mg, 74%).

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.66 – 6.63 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.88 (m, 4 H), 2.87 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 419 (M+H⁺).



X3
15 3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

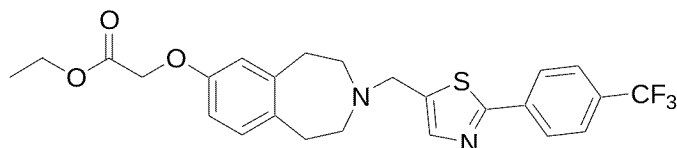
En blanding av forbindelse X2 (145 mg, 0.347 mmol), HBr (48%, 0.8 mL, 6.94 mmol), ⁿBu₄NBr (12 mg, 0.035 mmol) og HOAc (0.4 mL) ble rørt ved 100  C i 18 timer. Etter avkjøling av blandingen ble den fortynnet med vann og deretter gjort basisk med mettet vandig K₂CO₃ og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset med kolonnekromatografi eluert med diklormetane/acetone (10:1) for å gi

Forbindelse X3 som et hvitt faststoff (100 mg, 71%).

25

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 405 (M+H⁺).

102



X4

{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

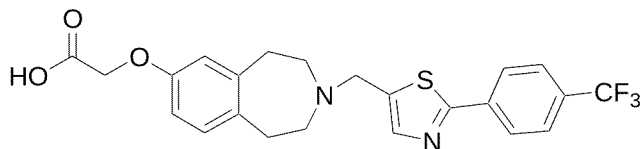
Forbindelse X3 (101 mg, 0.250 mmol) ble løst i THF (3.0 mL). NaH (60%, 30 mg, 0.749 mmol) ble tilsatt og fulgt av etylbromoacetat (0.033 mL, 0.297 mmol).

- 5 Blandingen ble refluxert i 1 time. Etter avkjøling ble blandingen behandlet med mettet vandig NH_4Cl og fordelt mellom vann og Et_2O . De organiske sjiktene ble vasket med saltvann og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset med kolonnekromatografi eluert med EtOAc /heksan for å gi forbindelse X4 som farveløs olje (60 mg, 50%).

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.87 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



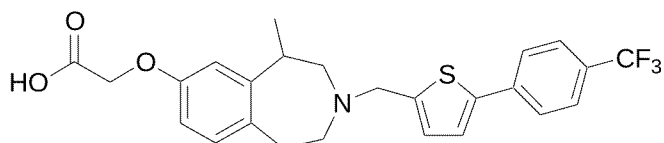
Cpd 24

{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

- En blanding av forbindelse X4 (50 mg, 0.102 mmol) i THF (0.3 mL) og metanol (0.3 mL) ble behandlet med 2N vandig NaOH (0.080 mL, 0.153 mmol). Etter røring i 4 timer ble blandingen surgjort med 1N HCl og ekstrahert med diklormetan. De organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelse 24 (14 mg, 30%).

- ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.37 (m, 4 H), 3.10 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel Y

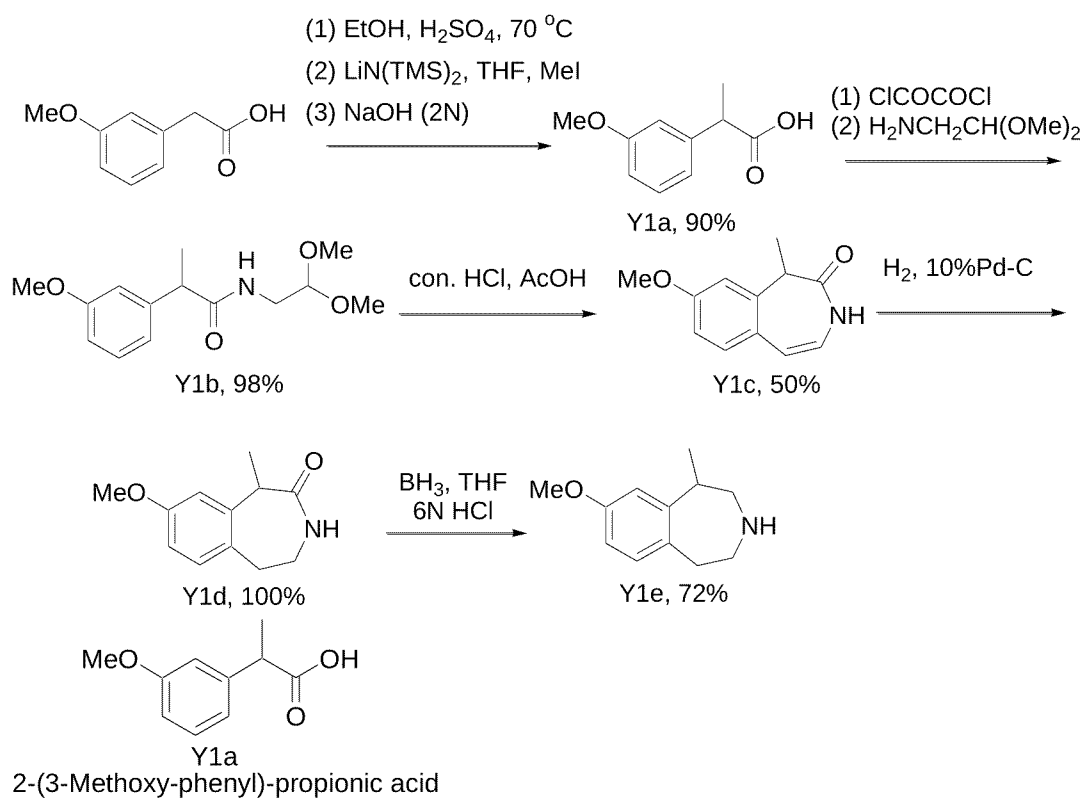


Compound 25: {5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema Y1 og Y2.

5

Skjema Y1



10

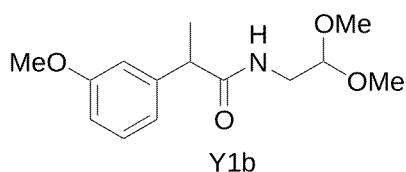
(3-metoksy)fenyleddiksyre (4.164 g, 25.06 mmol) ble refluksert i EtOH under nærvær av katalytisk mengde konsentrert H₂SO₄. Blandingen ble konsentrert i vakuum, fortynnet med EtOAc, vasket med mettet vandig NaHCO₃ og saltvann. Blandingen ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi en farveløs olje (4.69 g, 97%).

15

Oljen ovenfor (1.060 g, 5.466 mmol) ble løst i THF (20 mL) og avkjølt til -70°C . Den ble behandlet med en THF-løsning av $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M, 6.56 mL). Etter røring ved -70°C i 30 minutter ble MeI tilsatt og den resulterende blandingen ble rørt i 3 timer og deretter ble reaksjonen stoppet med mettet vandig NH_4Cl . Blandingen ble
 5 fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert i vakuum for å gi rød olje (1.046 g, 92%).

Oljen ovenfor (1.00 g, 4.807 mmol) ble blandet med MeOH (3 mL) og THF (6 mL). 2N vandig NaOH ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 4 timer og deretter surgjort med
 10 6N HCl til $\text{pH} = 1$. Ekstraksjon med diklormetan og etterfølgende konsentrering i vakuum ga forbindelse Y1a som gul olje (869 mg, 100%).

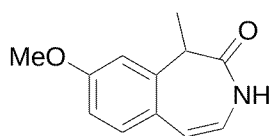
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.22 (m, 1 H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 181 ($\text{M} + \text{H}^+$).
 15



N-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-propionamide

Forbindelse Y1a (822 mg, 4.567 mmol) ble blandet med diklormetan (20 mL).
 20 Oksalyklorid (0.60 mL, 6.85 mmol) og 2 dråper DMF ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 15 timer og deretter konsentrert i vakuum. Det resulterende urene residuet ble tilsatt til en blanding av trietylamin (0.96 mL, 6.850 mmol), (2,2-dimetoksy)etylamin (480 mg, 4.567 mmol) i diklormetan (20 mL) og den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Den ble fordelt
 25 mellom CH_2Cl_2 og vann. Det organiske sjiktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert i vakuum. Det urene produktet ble rensert med kolonnekromatografi eluert med EtOAc/heksan for å gi forbindelse Y1b som farveløs olje (1.015 g, 83%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.21 (m, 1 H), 6.90 – 6.79 (m, 3 H), 5.54 (brs, 1 H), 4.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.38 – 3.29 (m, 8 H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H).
 30

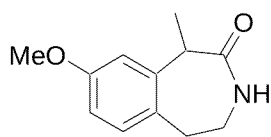


Y1c

8-Methoxy-1-methyl-1,3-dihydro-benzo[d]azepin-2-one

En blanding av forbindelse Y1b (3.875 g, 14.495 mmol) i kons. HCl (20 mL) og HOAc (20 mL) ble rørt ved romtemperatur i 17 timer. Blandingen ble deretter helt
 5 over is (66 g). Presipitatene ble samlet opp ved filtrering og tørket under vakuum ved 70 °C for å gi forbindelse Y1c (1.464 g, 50%) som et gult faststoff:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.32 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.15 (m, 1 H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).
 10

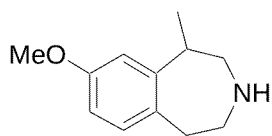


Y1d

8-Methoxy-1-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-one

15 Forbindelse Y1c (1.44 g, 7.085 mmol) ble blandet med EtOAc (30 mL) og MeOH (30 mL). Pd/C (10%, 75 mg, 0.071 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rystet under H_2 atmosfære (45 psi) i 17 timer. Etter filtrering gjennom celitt ble løsningen konsentrert for å gi forbindelse Y1d (1.44 g, 100%) som et hvitt faststoff:

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (brs, 1 H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.22 (q, J = 13.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.73 – 3.64 (m, 4 H), 3.18 – 3.10 (m, 2 H), 2.91 – 2.84 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 206 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Y1e

8-Methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine
 25

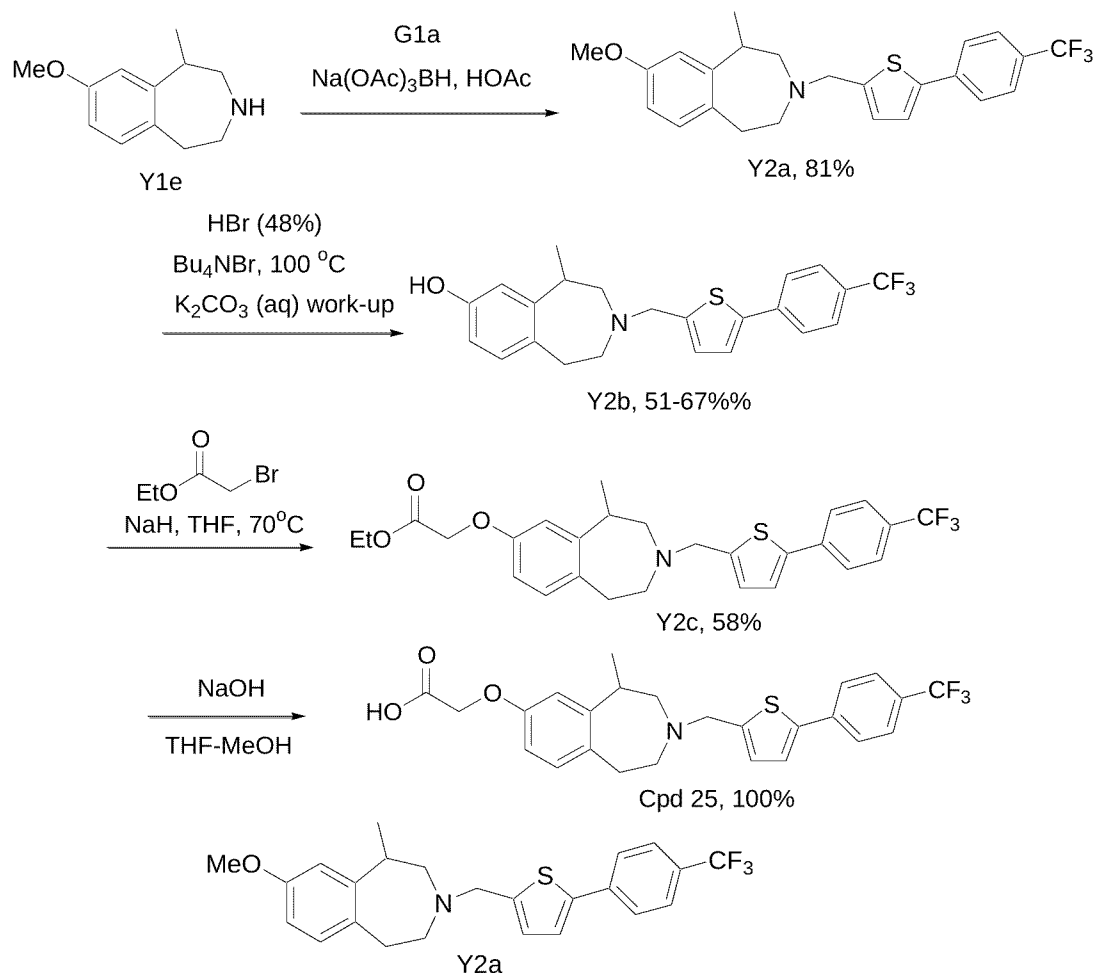
Til en løsning av forbindelse Y1d (286 mg, 1.393 mmol) i THF (7 mL) ble tilsatt $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1M, 4.18 mmol) ved 0 °C. Blandingen ble rørt ved reflux i 4 timer og deretter avkjølt. MeOH (2 mL) ble tilsatt for å reagere med overskudd BH_3 ved 0 °C og blandingen ble rørt ved romtemperatur i ytterligere 30 min. Etter konsentrering
5 ble residuet tatt opp med 6N HCl og rørt ved 100 °C i 1 time. Blandingen ble ekstrahert med Et_2O og det organiske sjiktet ble tatt ut. Den gjenværende vandige fasen ble gjort basisk med 5N NaOH og deretter ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert i vakuum for å gi forbindelse Y1e (191 mg, 72%) som farveløs olje:

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.05 – 2.86 (m, 6 H), 2.74 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.04 (brs, 1 H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 192 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Skjema Y2



8-Methoxy-1-methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-te
trahydro-1H-benzo[d]azepine

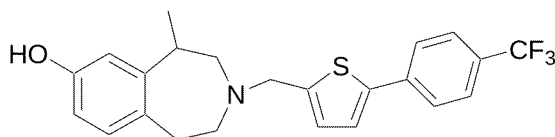
5

En blanding av forbindelse Y1e (84.6 mg, 0.443 mmol), forbindelse G1a (113 mg, 0.443 mmol), dikloretan (2 mL) og HOAc (0.025 mL, 0.443 mmol) ble rørt ved romtemperatur i 1 timer. Na(OAc)₃BH (141 mg, 0.664 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt fortsatt i ytterligere 20 timer. Deretter ble blandingen gjort basisk med 5N NaOH og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Residuet ble rensert med kolonnekromatografi for å gi forbindelse Y2a (154 mg, 81%) som en gul olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H),

15

3.19 – 3.06 (m, 1 H), 2.99 – 2.70 (m, 4 H), 2.61 – 2.42 (m, 2 H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($M+H^+$).



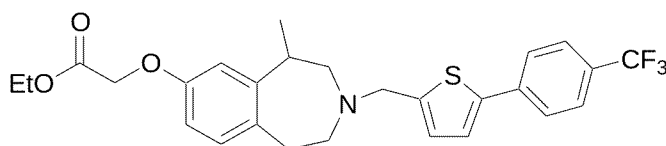
Y2b

5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

5

En blanding av forbindelse Y2a (150 mg, 0.348 mmol), HBr (48%, 0.5 mL), HOAc (0.5 mL) og $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (22 mg, 0.070 mmol) ble rørt ved 100 °C i 17 timer. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur, blandingen ble gjort basisk med 5N NaOH og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Det resulterende residuet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse Y2b (98 mg, 67%) som brun olje:

10



Y2c

{5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

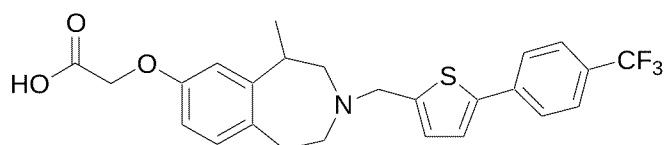
15 Til en blanding av forbindelse Y2b (89 mg, 0.213 mmol) i THF (1.5 mL) ble det tilsatt NaH (60%, 43 mg, 1.07 mmol) og etylbromoacetat (0.047 mL, 0.426 mmol) etterfølgende. Deretter ble blandingen rørt til reflux i 50 minutter, blandingen ble avkjølt til romtemperatur og reaksjonen stoppet med vandig NH_4Cl . Den resulterende blandingen ble fordelt mellom vann og Et_2O . Sjiktene ble separert og den organiske fasen ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Det resulterende residuet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse Y2c (62 mg, 58%) som et gult faststoff:

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.59 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.19 – 3.05 (m, 1 H), 3.01 – 2.67 (m, 4 H), 2.59 – 2.40 (m, 2 H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504 ($M+H^+$).

25

109



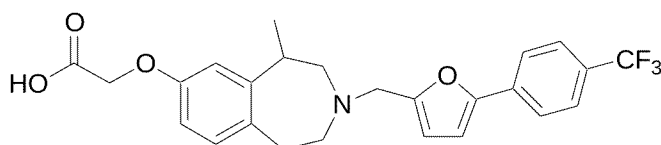
Cpd 25

{5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

En blanding av forbindelse Y2c (56 mg, 0.111 mmol), THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) og NaOH (2N, 0.11 mL, 0.22 mmol) ble rørt ved romtemperatur i 6 timer. Løsningen ble surgjort med 1N HCl og ekstrahert med diklormetan. De organiske ekstraktene ble tørket og konsentrert for å gi forbindelse 25 (57 mg, 100%) som et matt rosa faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1 H), 4.67 – 4.65 (m, 4 H), 3.76 – 3.41 (m, 4 H), 3.25 (m, 1 H), 3.17 – 3.00 (m, 2 H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel Z

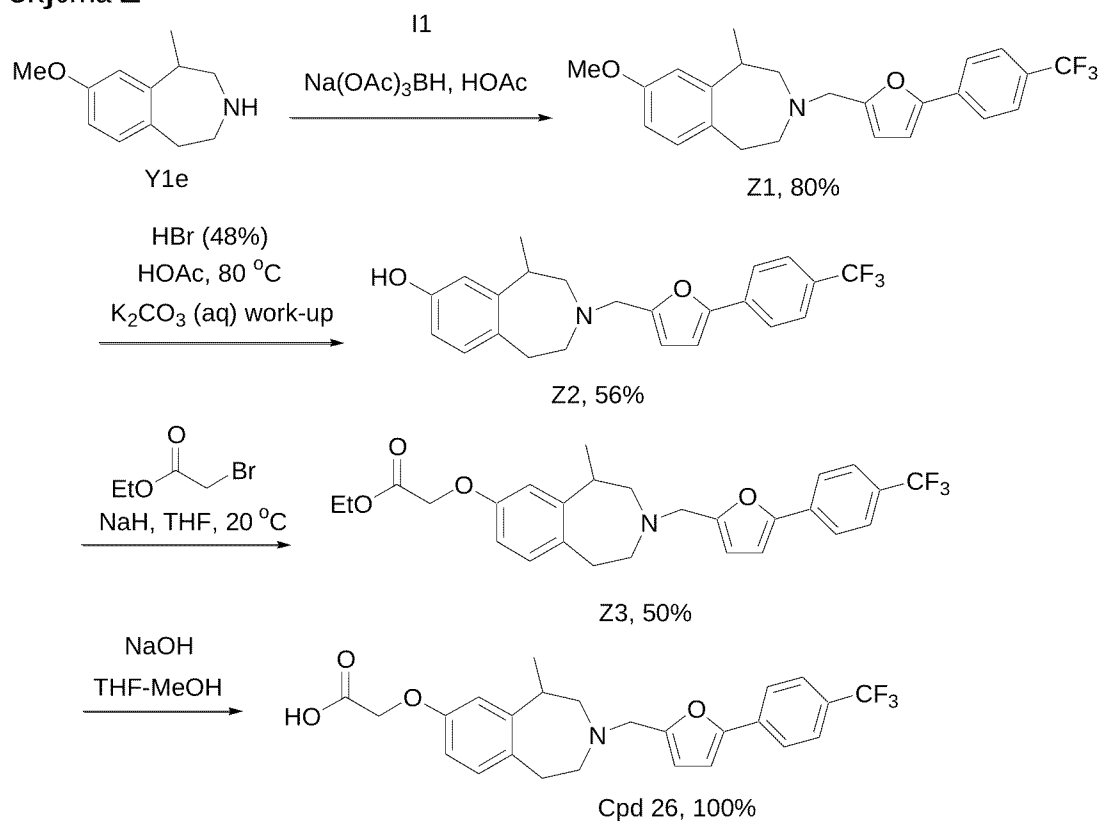


Compound 26: {5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

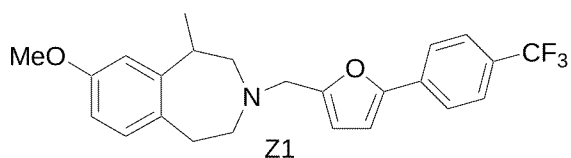
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema Z.

110

Skjema Z



5

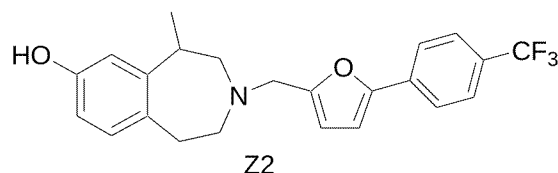


8-Methoxy-1-methyl-3-[5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

En blanding av forbindelse Y1e (89 mg, 0.466 mmol), forbindelse I1 (112 mg, 0.466 mmol), dikloretan (2 mL) og HOAc (0.027 mL, 0.466 mmol) ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (148 mg, 0.699 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble rørt fortsatt i ytterligere 24 timer, gjort basisk med 2N NaOH og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Residuet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse Z1 (153 mg, 79%):

15

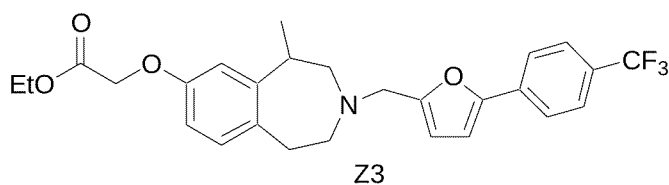
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 3.77 (s, 5 H), 3.11 - 3.16 (m, 1 H), 2.78 - 2.99 (m, 4 H), 2.40 - 2.54 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 416 (M+H⁺).



5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

En blanding av forbindelse Z1 (140 mg, 0.337 mmol), HOAc (1 mL) og HBr (48%, 1 mL) ble rørt ved 80 °C i 17 timer. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med EtOAc og gjort basisk med mettet vandig K₂CO₃ til pH 9. Blandingen ble deretter ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert som ga forbindelse Z2 (137 mg, 100%) som brun olje:

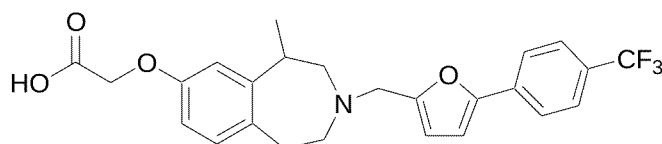
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.53 - 6.57 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.75 - 3.80 (s, br, 2 H), 2.81 - 3.16 (m, 5 H), 2.37 - 2.51 (m, 2 H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 402 (M+H⁺), 400 (M-H⁺).



{5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Til en løsning av forbindelse Z2 (108 mg, 0.269 mmol) i THF (1.5 mL) ble tilsatt NaH (95%, 14 mg, 0.539 mmol) og etylbromoacetat (0.045 mL, 0.403 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 4 timer ble reaksjonen stoppet med vandig NH₄Cl og blandingen ekstrahert med Et₂O. De organiske ekstraktene ble tørket, konsentrert og residuet renses med kolonnekromatografi for å gi forbindelse Z3 (65 mg, 50%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.56 – 6.60 (dd, J = 2.7, 8.2 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.23 - 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 2.78 - 3.15 (m, 5 H), 2.38 - 2.51 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.26 – 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 488 (M+H⁺).



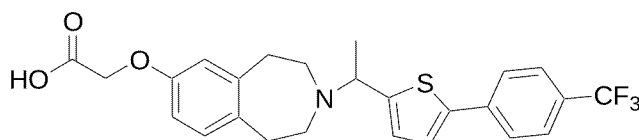
Cpd 26

{5-Methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Til en løsning av forbindelse Z3 (60 mg, 0.123 mmol) i THF (0.5 mL) og MeOH (0.5 mL) ble det tilsatt NaOH (2N, 0.12 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter surgjort med vandig vinsyre til pH 3-4. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc og de organiske ekstraktene ble konsentrert etter tørking over Na₂SO₄ for å gi forbindelse 26 (60 mg, 100%) som et hvitt pulver:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.71 (m, 4 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 3 H), 6.66 – 6.69 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.27 - 4.44 (m, 2 H), 3.32 – 3.58 (m, 4 H), 2.60 – 2.76 (m, 3 H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 460 (M+H⁺).

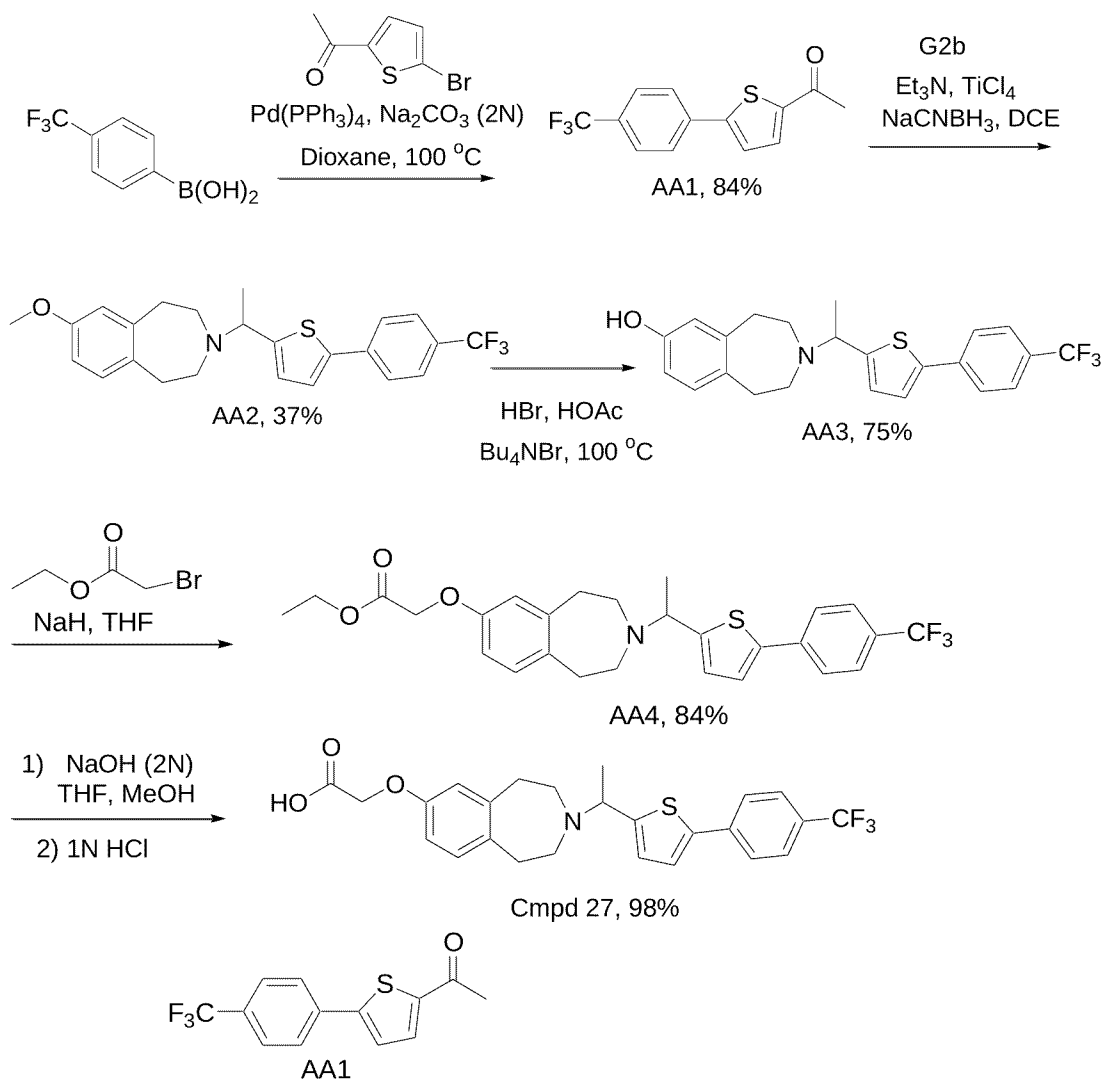
Eksempel AA



Compound 27: (3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

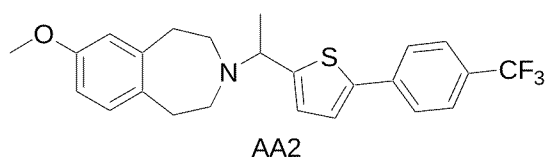
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema AA.

Skjema AA



1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethanone

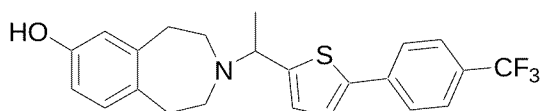
Forbindelse AA1 ble fremstilt ved å følge en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse X1. Forbindelse AA1 ble oppnådd (3.84 g, 84%) som et matt gult faststoff:



7-Methoxy-3-{1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Til en blanding av forbindelse G2b (582 mg, 3.288 mmol), forbindelse AA1 (888 mg, 3.288 mmol) og dikloretan (30 mL) ble det tilsatt trietylamin (1.37 mL, 9.864 mmol) og TiCl_4 (1M in diklormetan, 1.60 mL, 1.644 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. En løsning av NaBH_3CN (310 mg, 4.932 mmol) i MeOH (2 mL) ble tilsatt og røring fortsatte i ytterligere 5.5 timer. Blandingene ble deretter gjort basisk med 2N NaOH og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket og konsentrert. Residuet ble rensert med kolonnekromatografi for å gi forbindelse AA2 (487 mg, 34%) som en rødaktig slurry:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.66 – 6.61 (m, 2 H), 4.15 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.89 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).

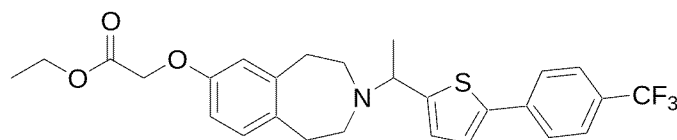


AA3

3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse AA3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse Y2b. Forbindelse AA3 ble oppnådd (249 mg, 53%) som et skumaktig faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.59 – 6.54 (m, 2 H), 4.49 (brs, 1 H), 2.86 (m, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).

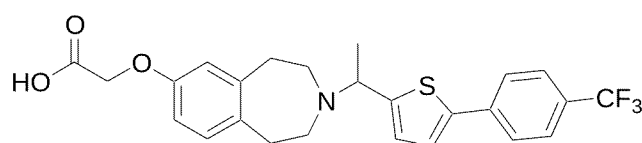


AA4

(3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse AA4 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse Y2c. Forbindelse AA4 ble oppnådd (222 mg, 74%) som brun olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.88 (m, 4 H), 2.69 (m, 4 H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 504 (M+H⁺).



Cpd 27

(3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

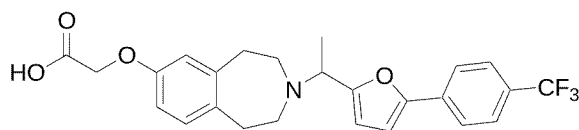
Forbindelse 27 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 25. Forbindelse 27 ble oppnådd (220 mg) i 100% utbytte:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 4 H), 7.26 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.40 – 2.55 (m, 8 H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 476 (M+H⁺).

Forbindelse 27 racemater v ble separert med kiral HPLC. Forbindelse anvendt: kolonne AD 25 cm, λ 302 nm, strømningshastighet 1 ml/min; eluenter: 70% av (heptan + 0.1 % TFA) og 30% av ((MeOH + EtOH)_{13/1} + 0.1% TFA); For forbindelse 27a: α = (–) 45.0 ° (c = 1, MeOH); For forbindelse 27b: α = (+) 57.7 ° (c = 1, MeOH/CHCl₃).

Eksempel BB

116

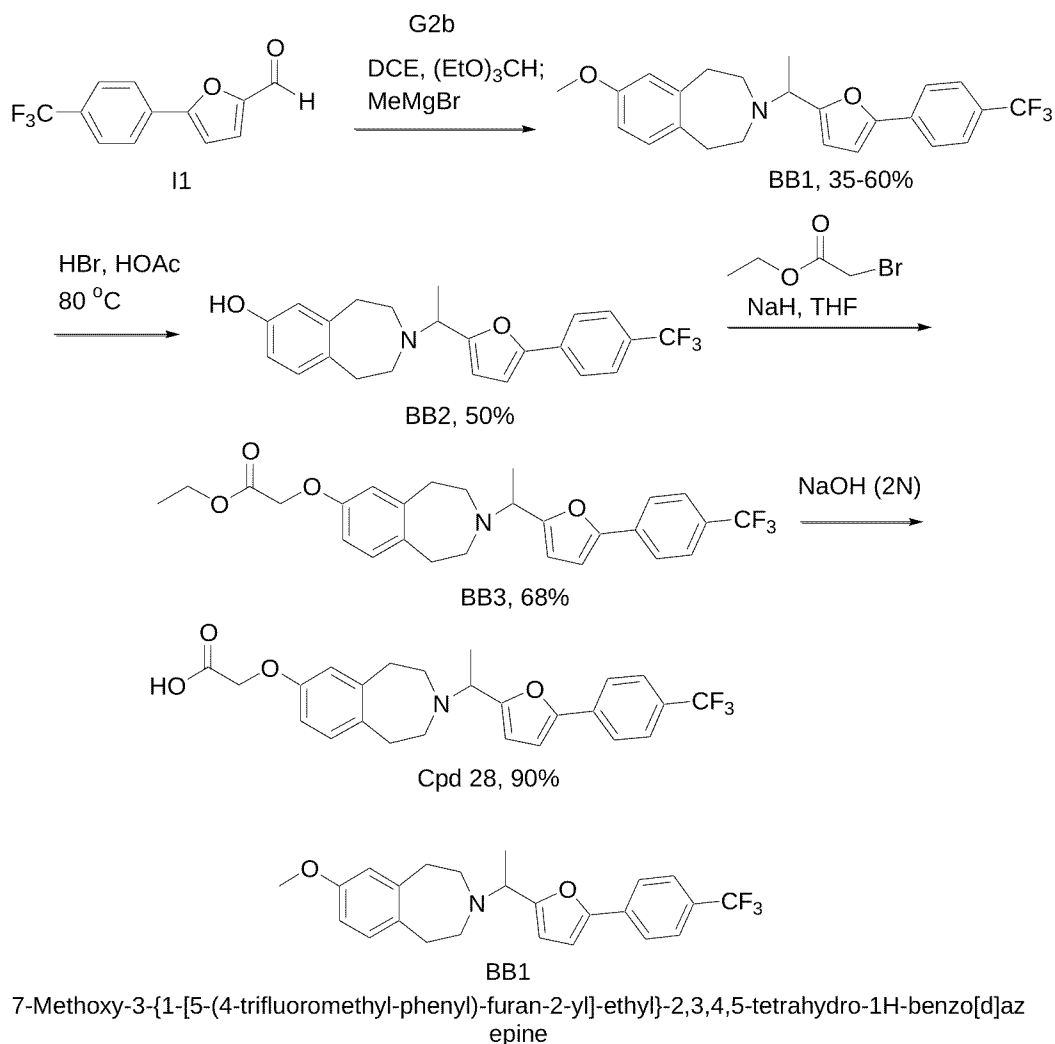


Cpd 28

Compound 28: (3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid; compound with methane

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema BB.

5 Skjema BB

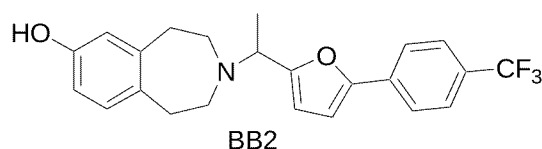


10

Til en blanding av forbindelse I1 (750 mg, 3.124 mmol), forbindelse G2b (553 mg, 3.124 mmol) og dikloretan (10 mL) ble det tilsatt trietylorthoformat (0.52 mL, 3.124 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 16 timer ble den resulterende blandingen

behandlet med MeMgBr (1.4 M i toluen og THF, 4.5 mL, 6.25 mmol) med sakte tilsetning. Reaksjonen ble stoppet med vandig NH₄Cl etter røring i ytterligere 10 minutter og deretter ble blandingen fordelt mellom EtOAc og vann. De organiske sjiktene ble separert, tørket og konsentrert. Det urene produktet ble rensert med
 5 kolonnekromatografi som ga forbindelse BB1 (646 mg, 50%) som gul olje:

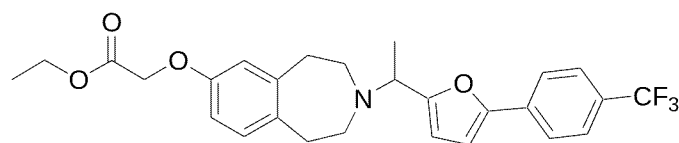
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.59-6.66 (m, 3 H), 6.22 (s, 1 H), 4.02-4.04 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.78-2.87 (m, 6 H), 2.56-2.58 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ES)
 10 m/z: 416 (M+H⁺).



3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse BB2 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for
 15 forbindelse Z2. Forbindelse BB2 ble oppnådd (157 mg) i 54% utbytte:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.51-6.57 (m, 2H), 6.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.01-4.09 (m, 1 H), 2.78-2.86 (m, 6 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 1.50 (d, J
 20 = 6.9 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 402 (M+H⁺).



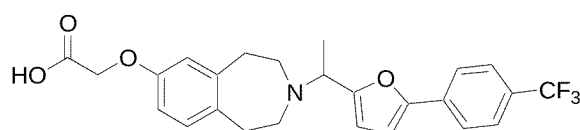
(3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse BB3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for
 25 forbindelse Z3. Forbindelse BB3 ble oppnådd (546 mg, 68%) som lys brun olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.60 - 6.67 (m, 2 H), 6.56 - 6.59 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H),

4.55 (s, 2 H), 4.21 - 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.00 - 4.11 (m, 1 H), 2.76 - 2.87 (m, 6 H), 2.55 - 2.58 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.28 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+H^+$).

- 5 Forbindelse DD3 racemater ble separert med kiral HPLC: kolonne AD 500g, strømningshastighet 80 ml/min, λ 220 nm, eluent: CH_3CN . En enantiomer BB3a viser optisk rotasjon $\alpha = (+) 7.9^\circ$ ($c = 1$, 100 mm, MeOH); Den andre enantiomeren BB3b viser optisk rotasjon $\alpha = (-) 3.8^\circ$ ($c = 1$, 100 mm, MeOH).



Cpd 28

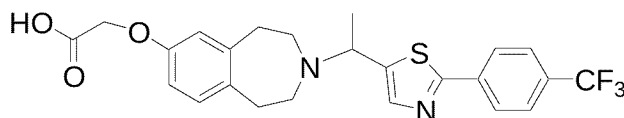
- 10 (3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl oxy)-acetic acid; compound with methane

Forbindelse 28 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 26. Forbindelse 28 ble oppnådd (30 mg) i kvantitativt utbytte:

- 15 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.55-6.57 (m, 1 H), 6.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 8 H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 460 ($M+H^+$). Forbindelse 28a: $\alpha = (+) 19.2^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH); Forbindelse 28b: $\alpha = (-) 25.4^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH).

20

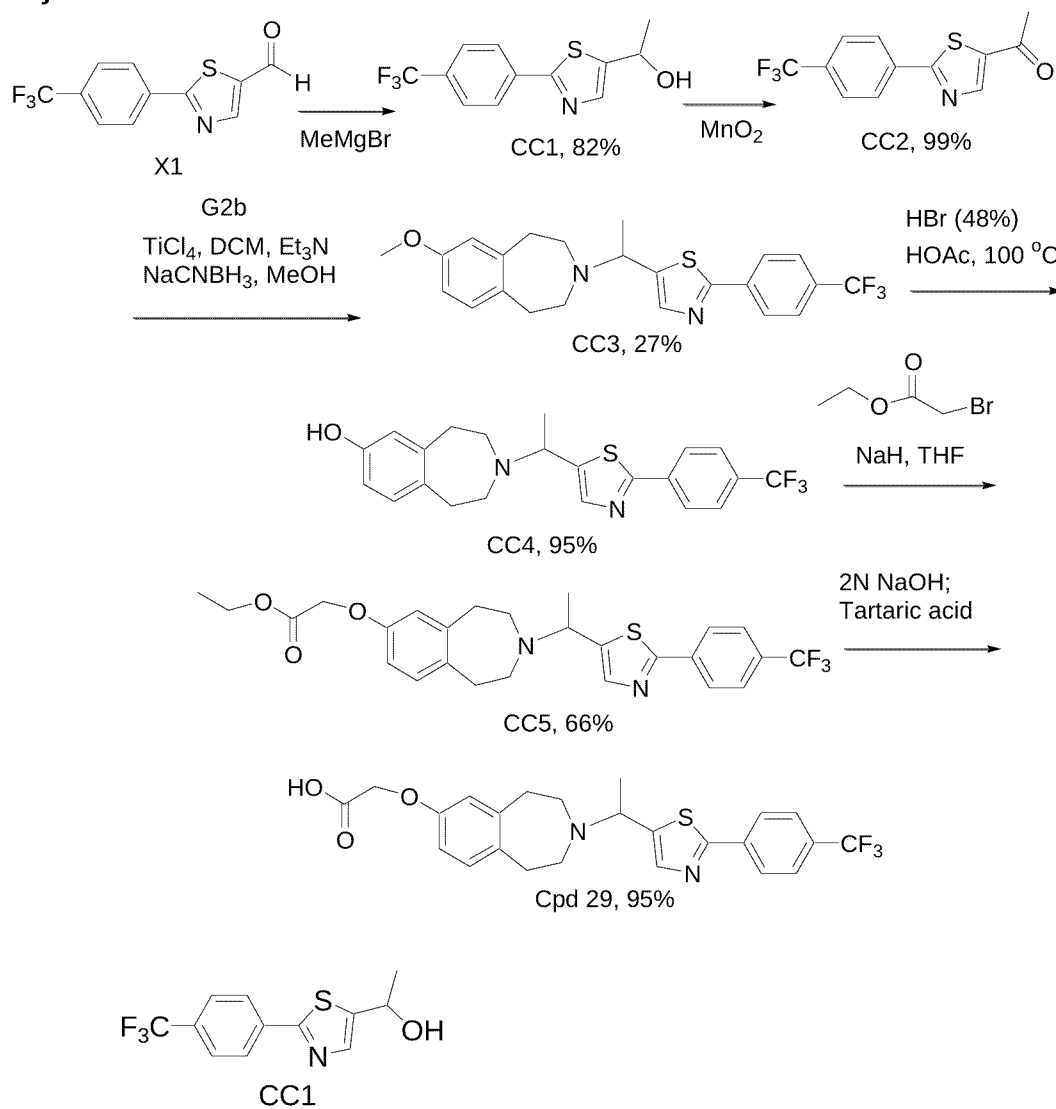
Eksempel CC



Compound 29: (3-{1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl oxy)-acetic acid

- 25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema CC.

Skjema CC



1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol

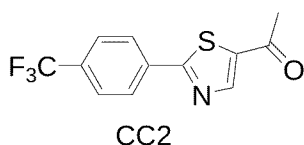
5

Til en løsning av forbindelse X1 (445 mg, 1.73 mmol) i THF (5 mL) ble det tilsatt MeMgBr (1.4 M, 1.48 mL, 2.078 mmol) ved 0 °C. Etter røring ved 0 °C i 2 timer ble reaksjonen stoppet med vandig NH₄Cl og blandingen ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket og konsentrert. Residuet ble rensert med

10 kolonnekromatografi for å gi forbindelse CC1 (307 mg) i 65% utbytte:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.20-5.27 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 1.67 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 274 (M+H⁺).

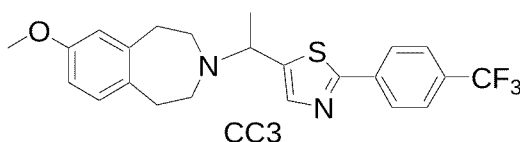
120



1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanone

En blanding av forbindelse CC1 (302 mg, 1.106 mmol), MnO₂ (1.92 g, 22.12 mmol) i diklormetan (20 mL) ble rørt ved romtemperatur i 7 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og konsentrert for å gi forbindelse CC2 (295 mg, 99%) som et hvitt faststoff:

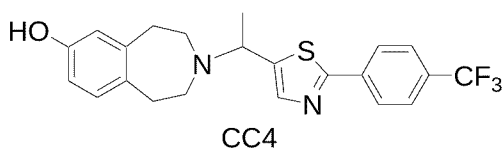
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 272 (M+H⁺).



7-Methoxy-3-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Forbindelse CC3 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse AA2. Forbindelse CC3 ble oppnådd (130 mg, 27%) som en gul slurry:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.62-6.65 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.85-2.90 (m, 4 H), 2.70-2.76 (m, 4 H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 433 (M+H⁺).



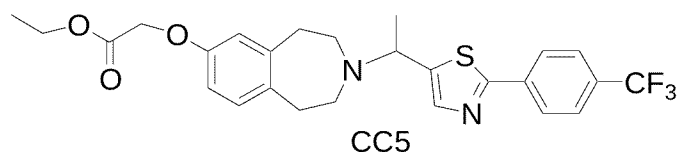
3-{1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse CC4 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse Y2b. Forbindelse CC4 ble oppnådd (38 mg) i 95% utbytte:

121

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.55 - 6.59 (m, 2 H), 4.16 - 4.22 (m, 1 H), 2.84 (m, 4 H), 2.64 - 2.68 (m, 4 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 419 (M+H⁺), 417 (M-H⁺).

5



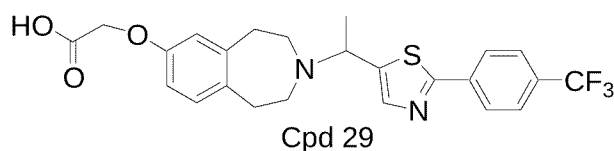
(3-{1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse CC5 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse Y2c. Forbindelse CC5 ble oppnådd (23 mg) i 70% utbytte:

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 - 6.64 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.11 - 4.30 (m, 3 H), 2.86 (m, 4 H), 2.69 (m, 4 H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23 - 1.31 (m, 3 H); MS (ES) m/z: 505 (M+H⁺).

15



(3-{1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

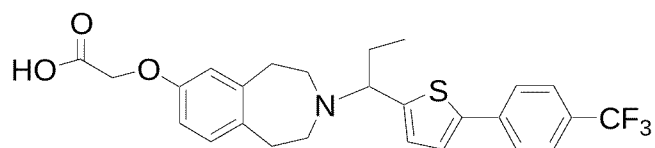
Forbindelse 29 ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 27. Forbindelse 29 ble oppnådd (18 mg, 95%) som et hvitt faststoff:

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.00 (m, 8 H), 1.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 477 (M+H⁺).

25

Eksempel DD

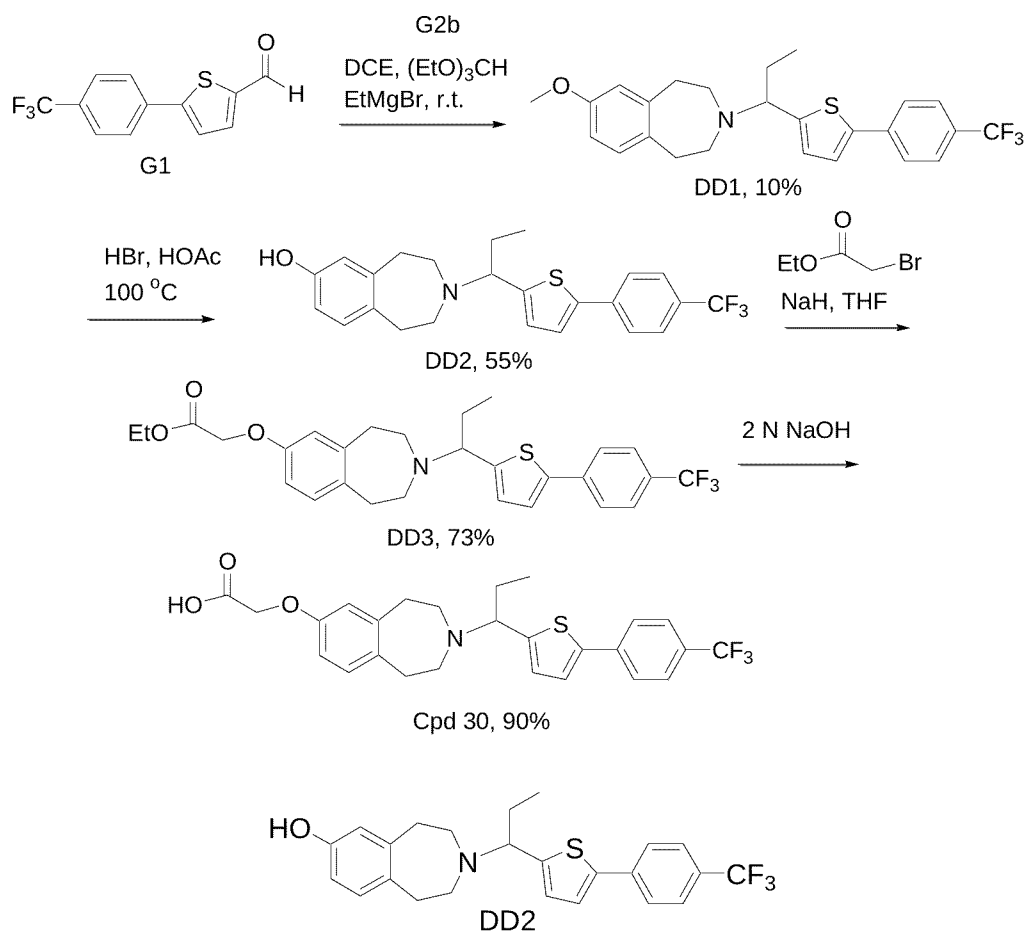


Compound 30: (3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema DD.

5

Skjema DD



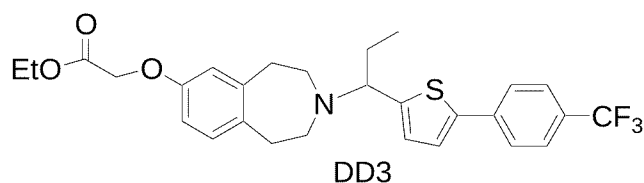
3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

10

Forbindelse DD1 ble fremstilt ved å følge en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse BB1. Uren forbindelse DD1 ble gjort til gjenstand for samme

reaksjonsbetingelse som for fremstilling av forbindelse Z2 og forbindelse DD2 ble oppnådd (64 mg, 55%) som brun olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.64 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.49-6.56 (m, 2 H), 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 2.83-2.92 (m, 4 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 2.54-2.61 (m, 2 H), 1.83-1.99 (m, 2 H), 1.24-1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 432 (M+H⁺).

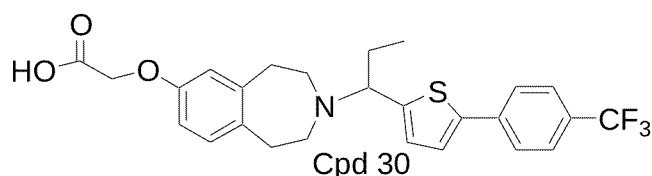


(3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

10

Forbindelse DD3 ble fremstilt ved å følge samme fremgangsmåte som for forbindelse Z3. Forbindelse DD3 ble oppnådd (50 mg) i 73% utbytte:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.64 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.56 - 6.60 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.21-4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 2.58 - 2.87 (m, 8 H), 1.81-2.11 (m, 2 H), 1.23 - 1.30 (q, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 518 (M+H⁺).



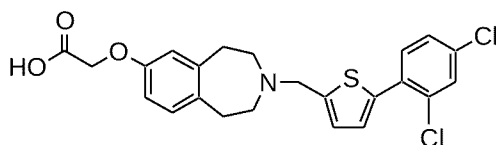
(3-{1-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

20

Forbindelse 30 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 26. Forbindelse 30 ble oppnådd (17 mg) i 45% utbytte:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.62 (m, 5 H), 7.12 - 7.16 (m, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.56 - 3.85 (m, 4 H), 2.64 - 2.75 (m, 4 H), 1.90 - 2.09 (m, 2 H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 490 (M+H⁺).

Eksempel EE

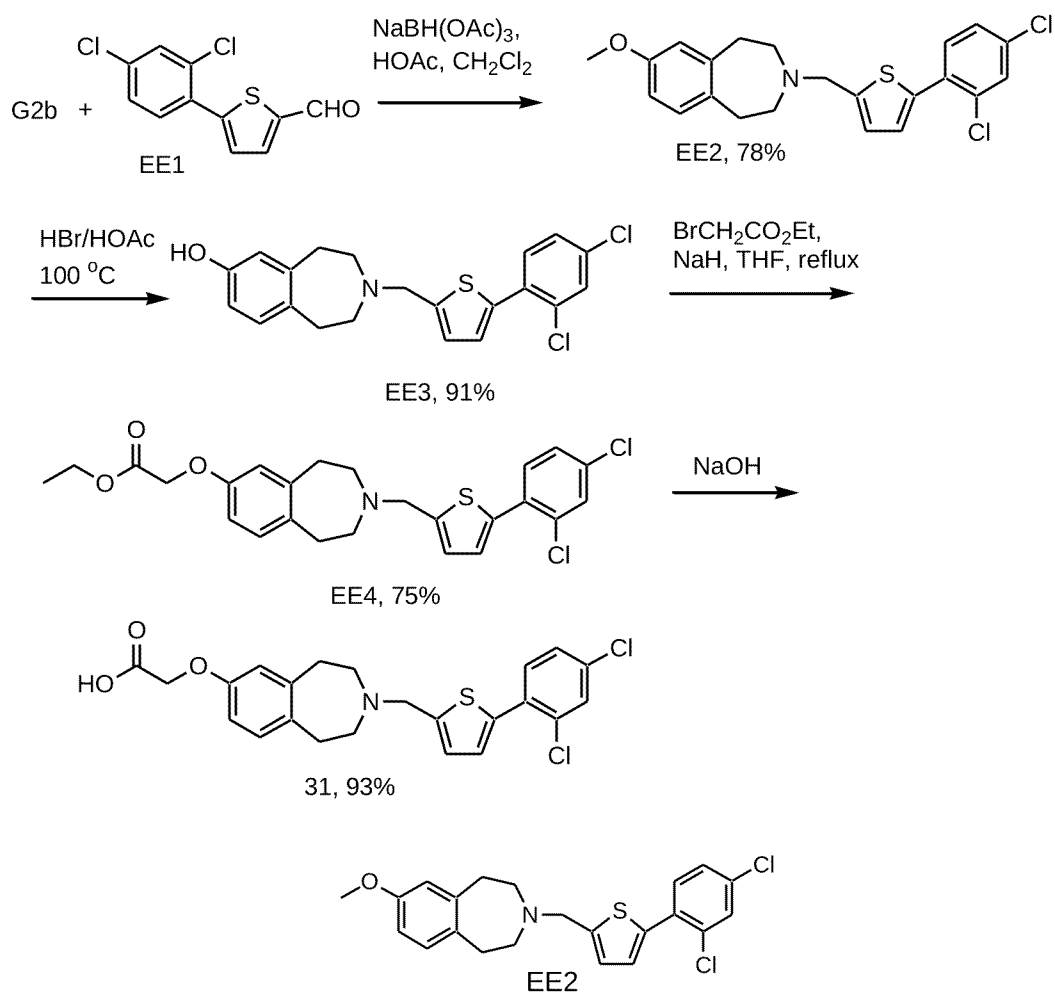


Compound 31: {3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

5

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema EE.

Skjema EE

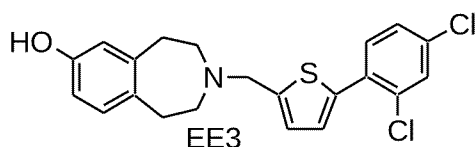


10

3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Til en blanding av forbindelse G2b (0.15 g, 0.85 mmol), 5-(diklorfenyl)-tio-fene-2-karbaldehyd (0.20 g, 0.78 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) og HOAc (0.05 mL, 0.87 mmol) ved romtemperatur ble det tilsatt Na(OAc)₃BH (0.26 g, 1.17 mmol). Blandingen ble rørt i 2 dager og ytterligere Na(OAc)₃BH (0.13 g, 0.59 mmol) ble tilsatt. Deretter ble
 5 blandingen rørt over natten og ble gjort basisk med vandig NaHCO₃ og ekstrahert med CH₂Cl₂. De organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble rensset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse EE2 (0.25 g, 78%):

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.85 (m, 1 H), 6.60 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.85 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 418, 420 (M+H⁺).

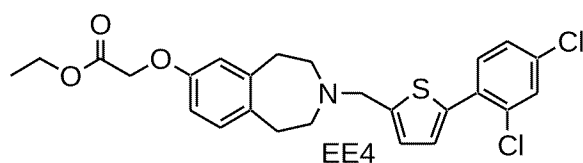


3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

15

Forbindelse EE3 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X3. Forbindelse EE3 ble oppnådd (0.22 g, 91%) som et brunt faststoff:

20 ¹H NMR (300 MHz, CD-Cl₃) δ 7.35 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 6.50 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.64 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 404, 406 (M+H⁺).

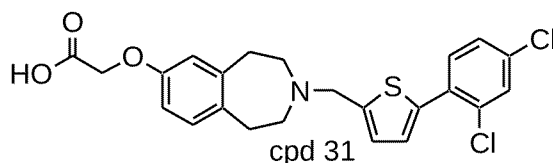


{3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

25 Forbindelse EE4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X4. Forbindelse EE4 ble oppnådd (0.17 g, 65%) som matt olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.54

(dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (s, 2H), 2.83 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H); 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490, 492 ($M+H^+$).



cpd 31
{3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

5

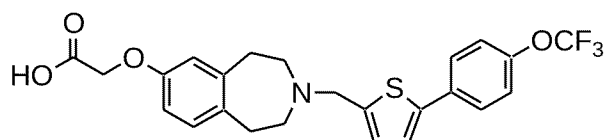
En løsning av forbindelse EE4 (0.15 g, 0.31 mmol) i THF (2 mL) og metanol (2 mL) ble behandlet med 1N vandig NaOH (0.60 mL, 0.60 mmol). Etter røring i 1 time ble blandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble løst i H₂O, vasket med Et₂O to ganger og deretter surgj rt med 1N HCl. Presipitatene ble samlet opp og tørket for å gi forbindelse 31 (0.13 g, 93%).

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462, 464 ($M+H^+$).

15

Eksempel FF



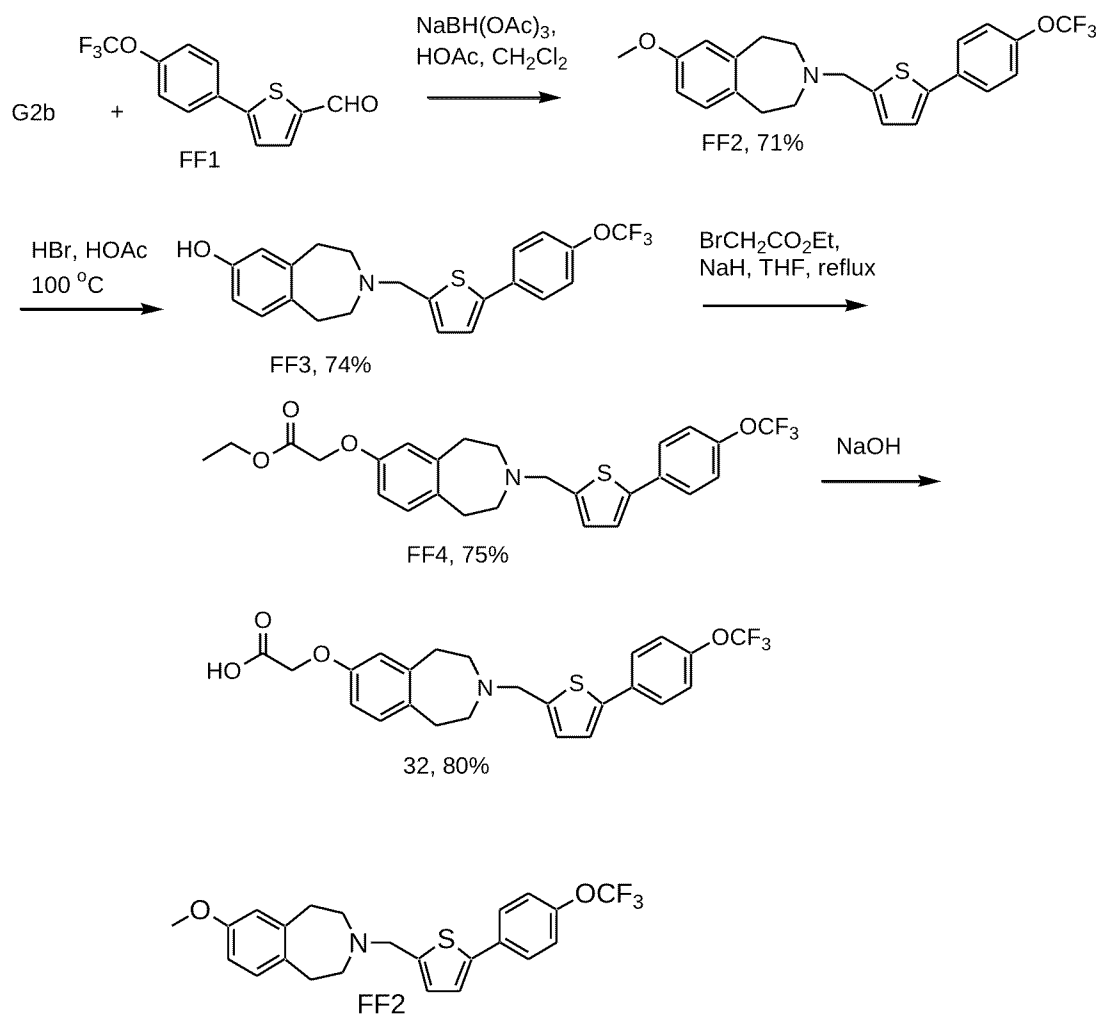
Compound 32: {3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema FF.

Skjema FF

127

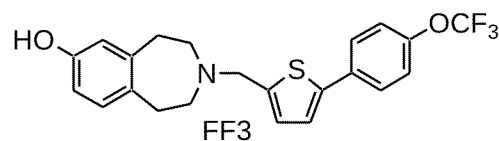


7-Methoxy-3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-
-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

5

Forbindelse FF2 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for
forbindelse EE2. Forbindelse FF2 ble oppnådd (0.24 g, 71%) som et faststoff:

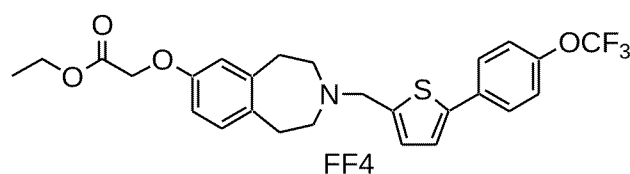
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.05 (d, J =
10 3.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.56 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H),
3.70 (s, 3 H), 2.83 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 434 (M+H⁺).



3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-
-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse FF3 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse EE3. Forbindelse FF3 ble oppnådd (0.17 g, 74%) som hvitt skum:

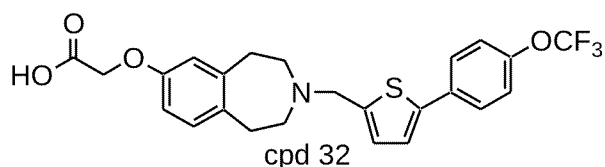
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2 H),
 5 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.50 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 420 (M+H⁺).



{3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

- 10 Forbindelse FF4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse EE4. Forbindelse FF4 ble oppnådd (0.15 g, 75%) som matt olje:

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H),
 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.61 (d,
 15 J = 2.7 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz), 3.77 (s, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz); MS (ES) m/z: 492 (M+H⁺).



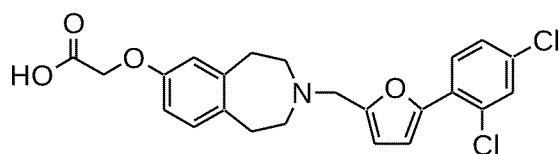
{3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20

Forbindelse 32 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 31. Forbindelse 32 ble oppnådd (0.08 g, 80%) som et hvitt faststoff:

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 6.98 (d, J
 25 = 2.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 2.77 (m, 4 H), 2.60 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 478 (M+H⁺).

Eksempel GG

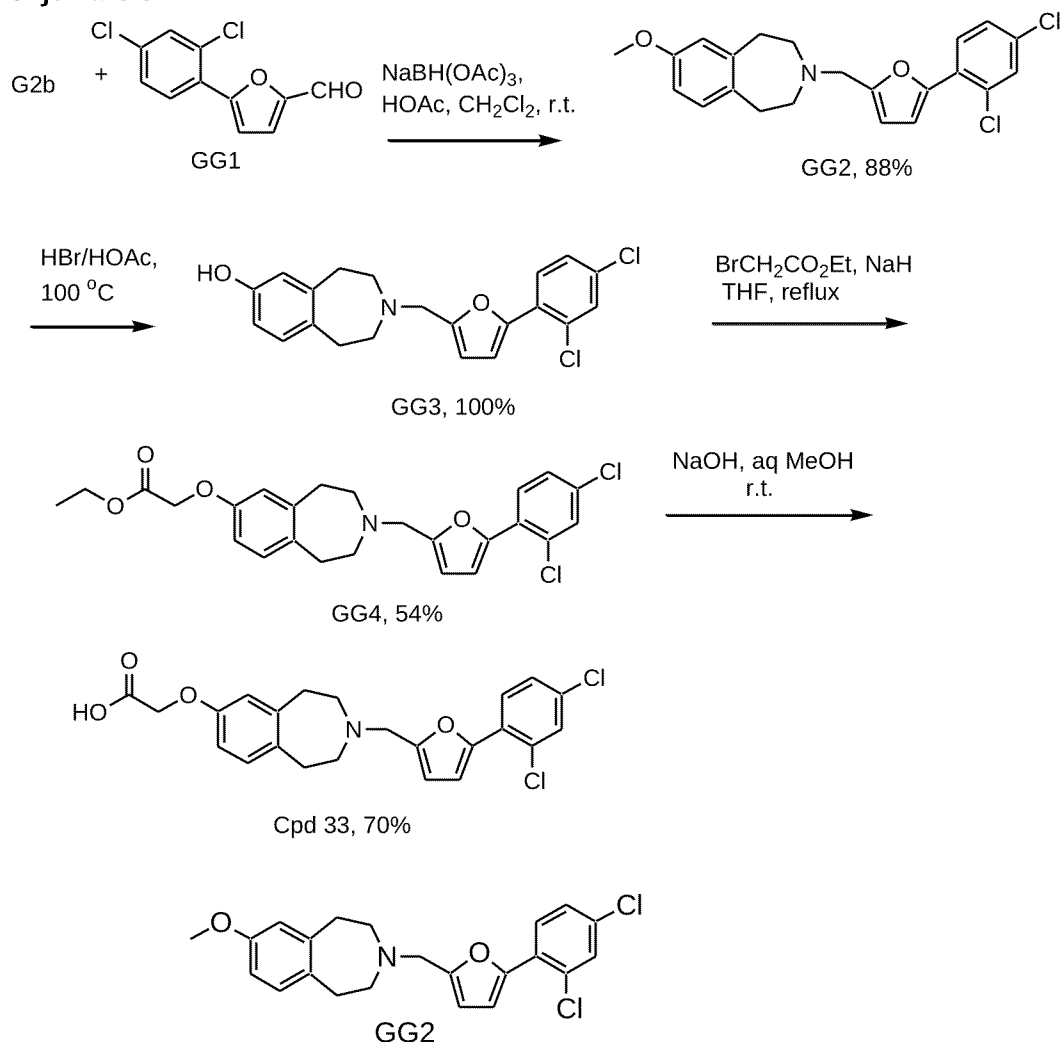


Compound 33: {3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema GG.

5

Skjema GG



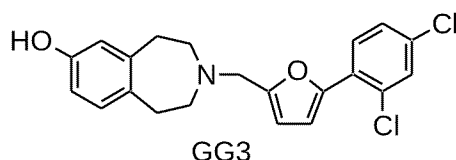
3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

10

Til en blanding av forbindelse G2b (0.17 g, 0.96 mmol), 5-(2,4-diklorfenyl)-furan-2-karbaldehyd (0.20 g, 0.83 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) og HOAc (0.05 mL, 0.87 mmol)

ble det ved romtemperatur tilsatt $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.30 g, 1.37 mmol). Etter røring av blandingen over natten ble den gjort basisk med vandig NaHCO_3 og ekstrahert med CH_2Cl_2 . De organiske ekstraktene ble tørket (MgSO_4) og konsentrert. Det urene produktet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse GG2 (0.29 g, 88%):

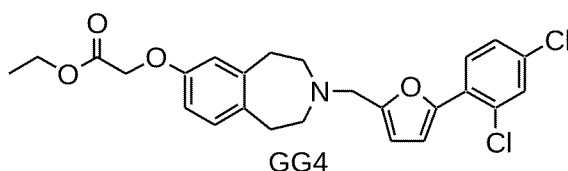
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz), 7.19n (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.26 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 (m, 4H), 2.66 (m, 4H); MS (ES) m/z : 402, 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

En blanding av GG2 (0.28 g, 0.70 mmol), 48% HBr (0.80 mL, 7.07 mmol) og $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (30 mg, 0.09 mmol) i HOAc (0.8 mL) ble varmet opp til 100  C under N_2 i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen behandlet med vandig K_2CO_3 til pH 9. Presipitatene ble samlet opp, vasket med vann og tørket for å gi forbindelse GG3 (0.27 g, 100%) som et beige faststoff:

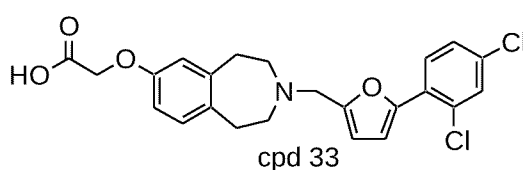
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 2.94 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 388, 390 ($\text{M}+\text{H}^+$).



{3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse GG4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X4. Forbindelse GG4 ble oppnådd (65 mg, 54%) som matt olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 5.01 Hz), 6.57 (dd, J = 8.2, 2.70 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 474, 476 (M+H⁺).

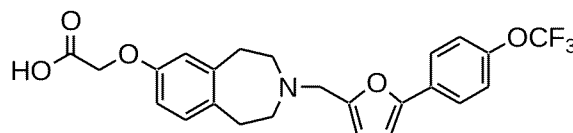


10 {3-[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

En blanding av forbindelse GG4 (50 mg, 0.10 mmol) i metanol (2 mL) ble behandlet med 1N vandig NaOH (0.30 mL, 0.30 mmol). Etter røring i 1 time ble blandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble løst i H₂O og surgjort med 1N HCl. Et brunt faststoff ble samlet opp og tørket for å gi forbindelse 33 (32 mg, 70%):

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz), 4.60 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.32 (s, 2H), 2.80 (m, 8 H); MS (ES) m/z: 446, 448 (M+H⁺).

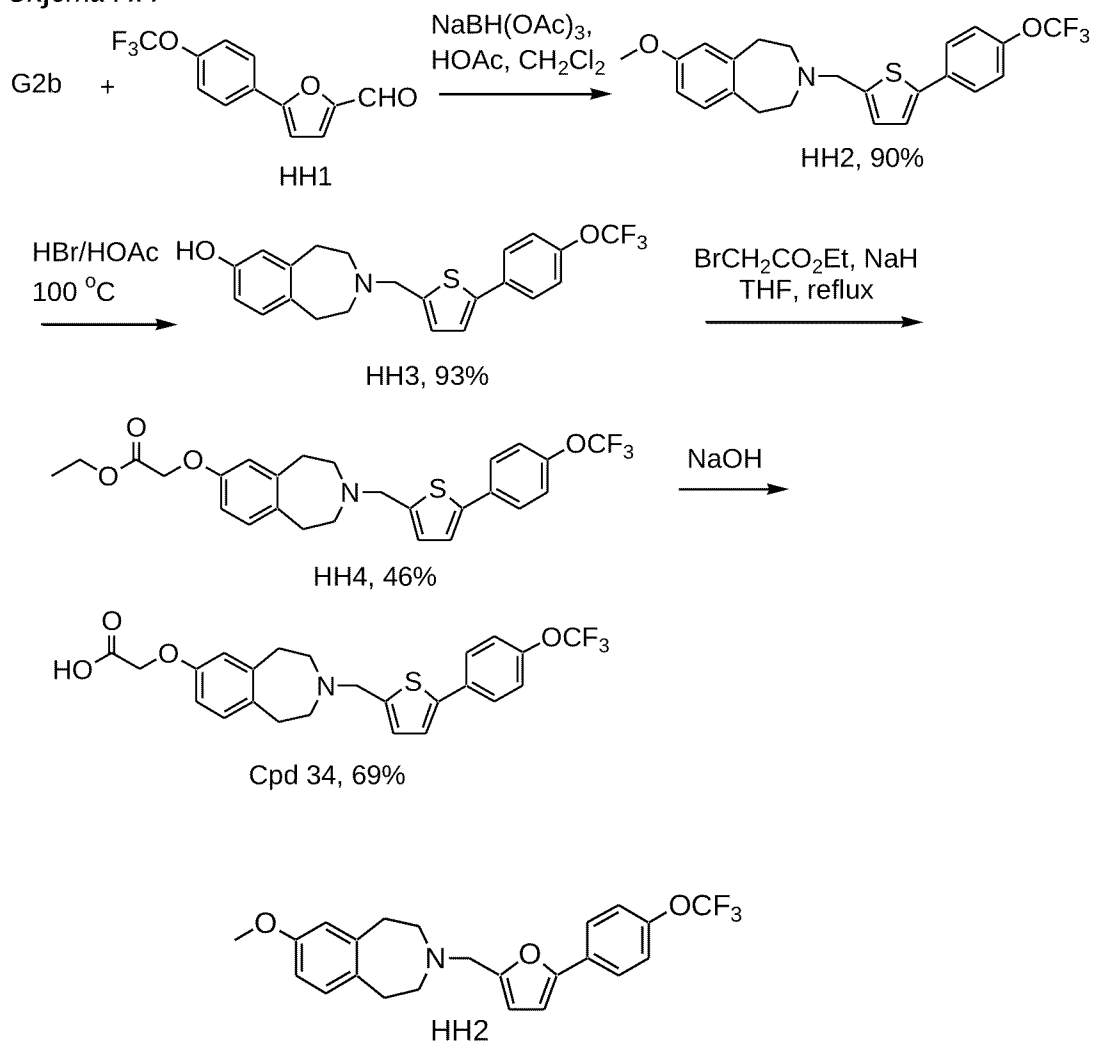
Eksempel HH



Compound 34: {3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema HH.

Skjema HH



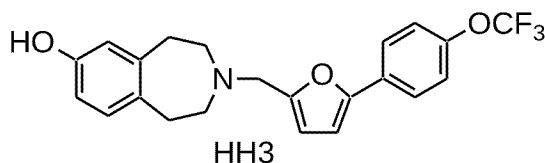
7-Methoxy-3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

5

Forbindelse HH2 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse GG2. Forbindelse HH2 ble oppnådd (0.30 g, 90%) som et gult faststoff:

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.56 (m, 2 H), 6.49 (d, $J = 3.39$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.83 (m, 4 H), 2.66 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).

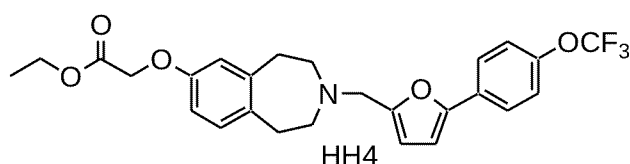
133



3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

En blanding av forbindelse HH2 (0.28 g, 0.70 mmol), 48% HBr (0.80 mL, 7.07 mmol), n-Bu₄NBr (30 mg, 0.09 mmol) og HOAc (0.8 mL) ble varmet opp til 100 °C
 5 under N₂ i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen behandlet med vandig K₂CO₃ til pH 10 og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble tørket (MgSO₄) og konsentrert for å gi forbindelse HH3 (0.26 g, 93%) som et brunt faststoff:

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 9.04 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.41 (m, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 2.78 (m, 4 H), 2.53 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 404 (M+H⁺).



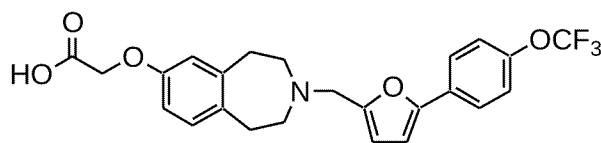
{3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

15

Forbindelse HH4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X4. Forbindelse HH4 ble oppnådd (55 mg, 46%) som lys brun olje:

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.21 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 490 (M+H⁺).

134



cpd 34

{3-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

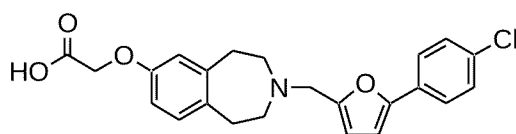
Forbindelse 34 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 33. Forbindelse 34 ble oppnådd (27 mg, 69%) som et lyst brunt faststoff:

5

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.62 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.33 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

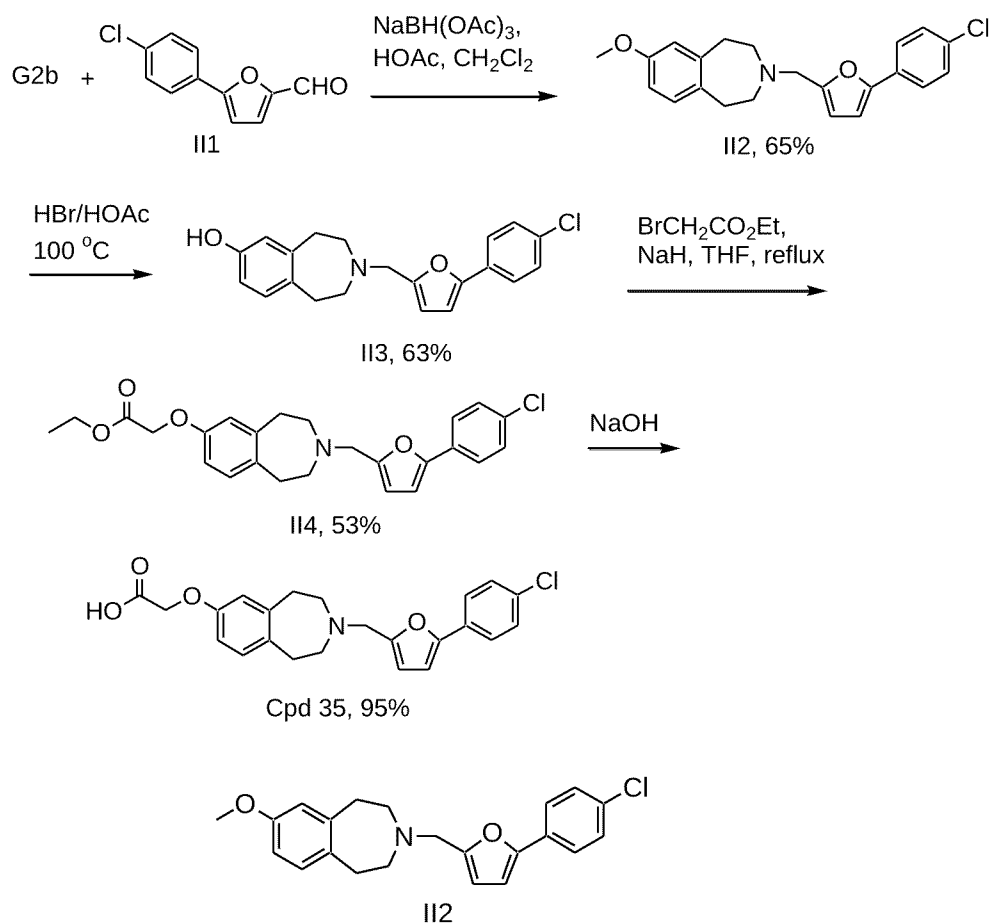
Eksempel II



Compound 35: {3-[5-(4-Chloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

15 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema II.

Skjema II



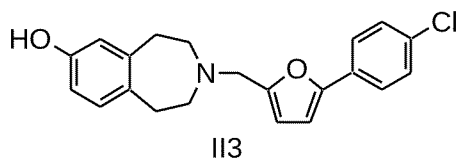
7-Methoxy-3-[5-(4-chlorophenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro
-1H-benzo[d]azepine

5

Forbindelse II2 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X2. Forbindelse II2 ble oppnådd (0.26 g, 65%) som en brun olje:

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 6.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.93 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 366, 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).

136

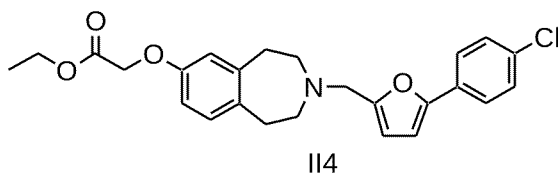


3-[5-(4-Chlorophenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

En blanding av II2 (0.25 g, 0.68 mmol), 48% HBr (0.80 mL, 7.07 mmol) og n-Bu₄NBr (26 mg, 0.08 mmol) i HOAc (0.8 mL) ble varmet opp til 80 °C under N₂ over natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen behandlet med vandig K₂CO₃ og et brunt faststoff ble samlet opp og tørket (0.11 g, 46%). Vannsjiktet ble deretter ekstrahert med CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ løsningsen ble konsentrert og renses med kolonnekromatografi for å gi et brunt faststoff (0.04 g) som andre batch av produktet. Totalt ble forbindelse II3 oppnådd (0.15 g) i 63% utbytte:

10

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.57 (m, 3 H), 6.31 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 2.87 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 354, 356 (M+H⁺).



{3-[5-(4-Chlorophenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

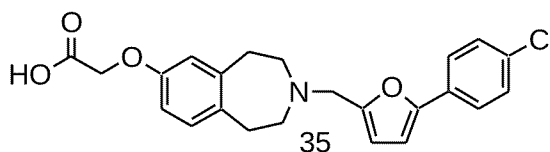
15

Forbindelse II4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X4. Forbindelse II4 ble oppnådd (96 mg, 53 %) som matt olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz), 3.70 (s, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.64 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 440, 442 (M+H⁺).

20

137



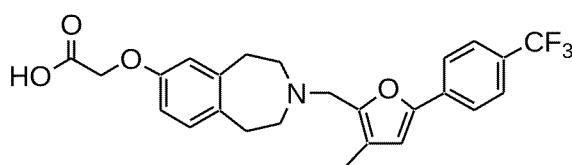
35
{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H
-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 35 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 33. Forbindelse 35 ble oppnådd (70 mg, 95 %) som et lyst gult faststoff:

5

^1H NMR (400 MHz, DMSO- δ_6) δ 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.66 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.21 (bs, 2 H), 3.00 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 412, 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Eksempel JJ

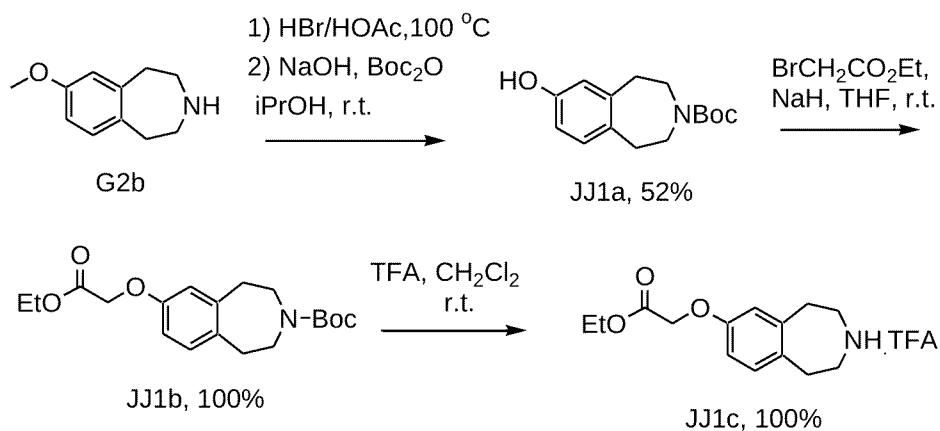


Compound 36: {3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H -benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema JJ1 & JJ2.

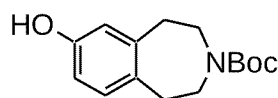
15

Skjema JJ1



20

138

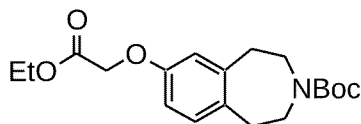


JJ1a

7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic
acid tert-butyl ester

En blanding av G2b (0.26 g, 1.47 mmol), 48% HBr (1.7 mL, 15 mmol) og n-Bu₄NBr
(50 mg, 0.16 mmol) i HOAc (1.7 mL) ble varmet opp til 100 °C under N₂ over
5 natten. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen behandlet med fast
NaOH to pH 9-10. Til den resulterende blandingen ble det tilsatt H₂O (5 mL), iso-
propanol (5 mL), fulgt av di-t-butyl dikarbonat (0.6 g, 2.8 mmol). Blandingen ble
rørt ved romtemperatur over natten og deretter ekstrahert med EtOAc. De organiske
ekstraktene ble konsentrert og residuet renses ved kolonnekromatografi for å gi
10 forbindelse JJ1a som et hvitt faststoff (0.20 g, 52%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.54 (m, 2 H), 4.52 (bs, 1
H), 3.46 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 286 (M+Na).



JJ1b

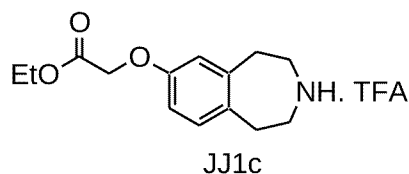
7-Ethoxycarbonylmethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-c
arboxylic acid tert-butyl ester

15

Forbindelse JJ1b ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for
forbindelse EE4. Forbindelse JJ1b ble oppnådd (0.26 g, 100%) som matt olje:

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H),
6.56 (m, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2
H), 3.47 (m, 4 H), 2.76 (m, 4 H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 372
(M+Na).

139

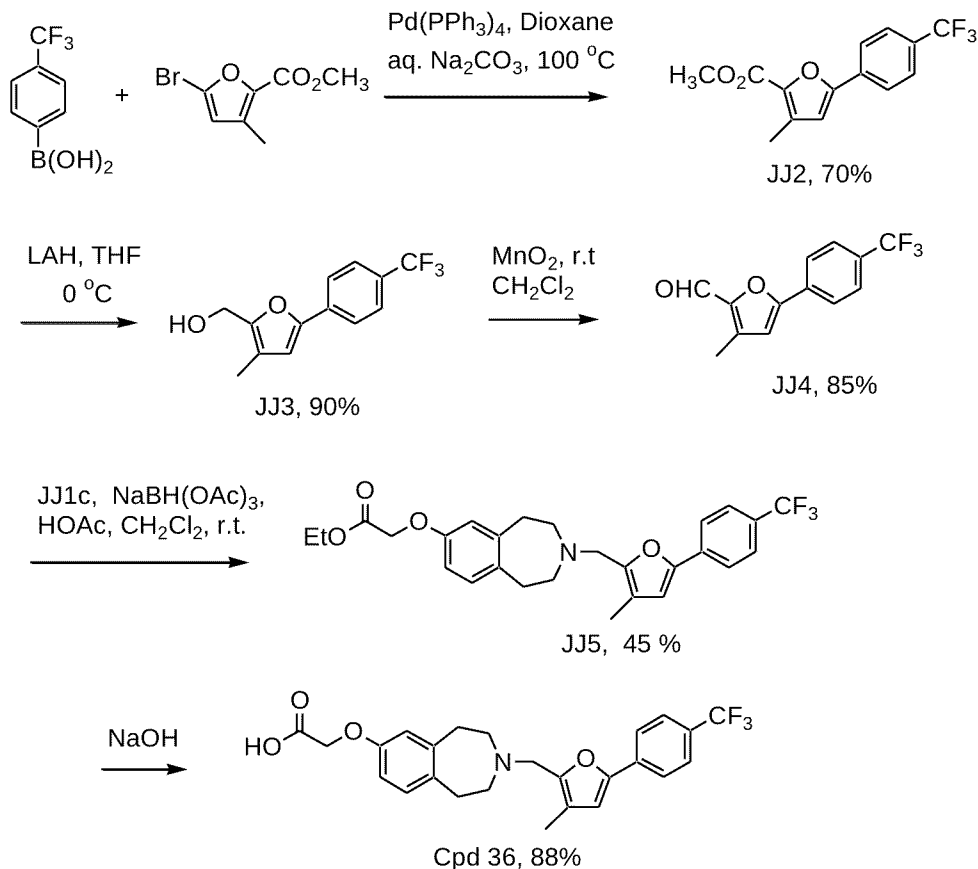


[3-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]
-acetic acid ethyl ester trifluoroacetate

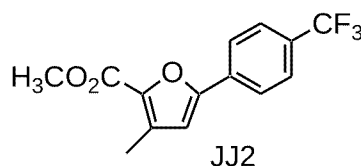
En blanding av forbindelse JJ1b (0.26 g, 0.76 mmol) og TFA (1.0 mL, 1.3 mmol) i CH_2Cl_2 (1 mL) ble rørt ved romtemperatur under N_2 i 1 timer. Reaksjonsblandingen
5 ble konsentrert og det resulterende residuet ble vasket med Et_2O , konsentrert for å gi forbindelse JJ1c (0.17 g, 100% urent utbytte).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (m, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 6.56 (m, 1 H), 5.56 (bs, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.19 (m, 2 H), 3.18 (m, 4 H), 3.04 (m, 4 H), 1.19 (m, 3H); MS
10 (ES) m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Skjema JJ2



140

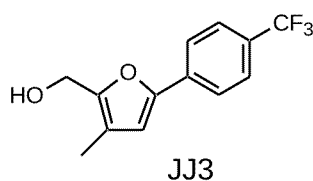


3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-carboxylic acid methyl ester

Forbindelse JJ2 ble fremstilt ved anvendelse av en tilsvarende fremgangsmåte som
 5 for forbindelse G1a. Forbindelse JJ2 ble oppnådd (1.17 g, 70%) som et hvitt
 faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H),
 6.65 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).

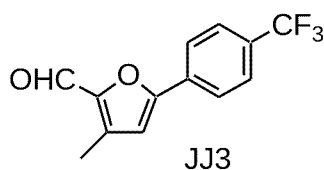
10



[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-methanol

Til en løsning av forbindelse JJ2 (1.17 g, 4.11 mmol) i THF (25 mL) ble det ved 0°C
 15 under N_2 tilsatt LiAlH_4 (1.0 M, 2.7 mL). Etter røring i 1 time ble reaksjonen stoppet
 med vandig NH_4Cl løsning og deretter ble blandingen ekstrahert med EtOAc. Den
 organiske fasen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert for å gi forbindelse JJ3 (0.95 g,
 91%) som et hvitt faststoff:

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H),
 6.54 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 239 ($\text{M}-\text{OH}^-$).

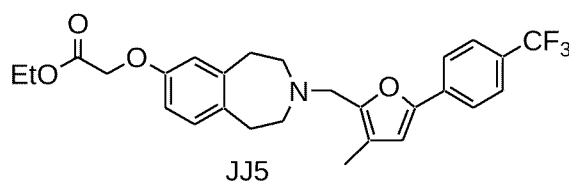


3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-carbaldehyde

En blanding av forbindelse JJ3 (0.13 g, 0.51 mmol) og MnO₂ (0.87 g, 10.0 mmol) i CH₂Cl₂ (16 mL) ble rørt ved romtemperatur over natten. MnO₂ ble fjernet ved filtrering av blandingen gjennom celitt. Filtratet ble konsentrert og rensert med kolonnekromatografi for å gi forbindelse JJ4 (0.11g, 85%) som et hvitt faststoff.

5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 2.38 (s, 3 H).



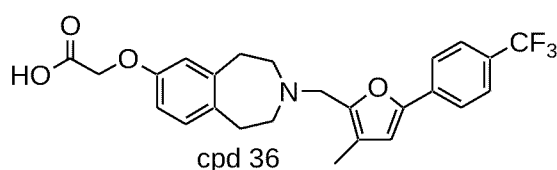
{3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

10

Forbindelse JJ5 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X2. Forbindelse JJ5 ble oppnådd (40 mg, 45%) som en brun olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz), 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.80 (bs, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 2.09 (3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 488 (M+H⁺).

15



{3-[3-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

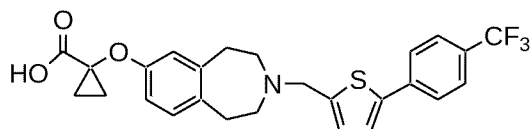
20

Forbindelse 36 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 31. Forbindelse 36 ble oppnådd (25 mg, 68%) som et lyst brunt faststoff:

¹H NMR (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.64 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 460 (M+H⁺).

25

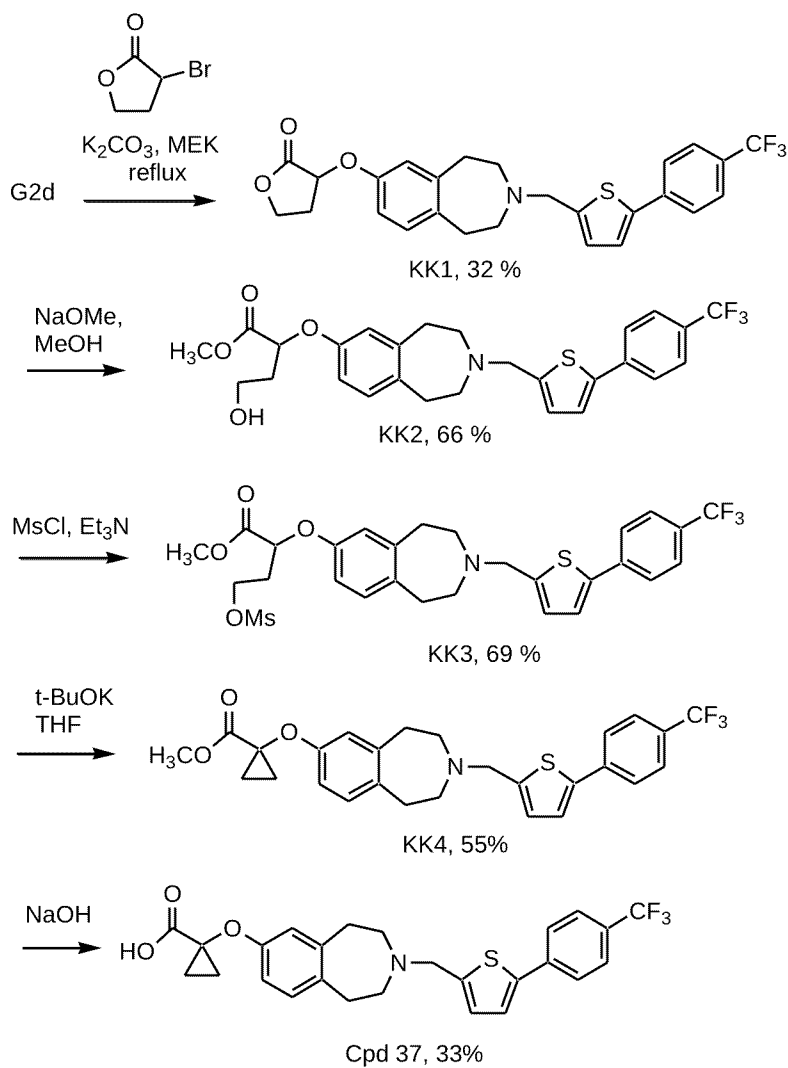
Eksempel KK



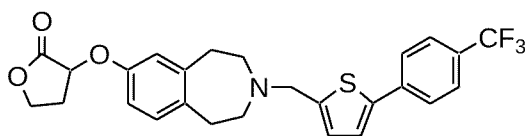
Compound 37: 1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema KK.

Skjema KK



143



KK1

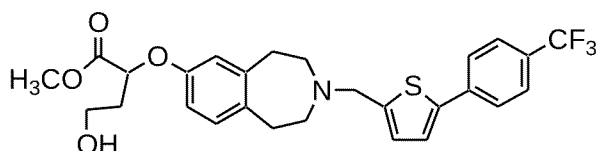
3-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-dihydro-furan-2-one

En blanding av 3-bromo-dihydro-furan-2-on (0.62 mL, 6.45 mmol), forbindelse G2d (1.0 g, 2.48 mmol) og kaliumkarbonat (1.49 g, 9.33 mmol) i 2-butan-on (25 mL) ble varmet opp til reflux i 6 timer. Etter fjerning av løsemidler ble residuet fordelt mellom H₂O og EtOAc og vannsjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (MgSO₄) og renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse KK1 (0.39 g, 32%) som en brun olje. 0.45 g av forbindelse G2d ble utvunnet.

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 4.92 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 2.66 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 404 (M+H⁺).

15

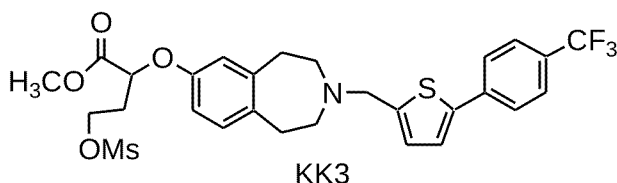


4-Hydroxy-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-butyric acid methyl ester

Til en løsning av forbindelse KK1 (0.35 g, 0.72 mmol) i MeOH (7.2 mL) ble det ved romtemperatur tilsatt NaOMe (0.5 M in MeOH, 1.44 mL, 7.2 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter og reaksjonen stoppet med vandig NH₄Cl. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse KK2 (0.25 g, 66%) som en olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.61 (s, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.77 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.79 (m, 4 H),

3.69 (s, 3 H), 2.82 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 2.11 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 520 (M+H⁺).



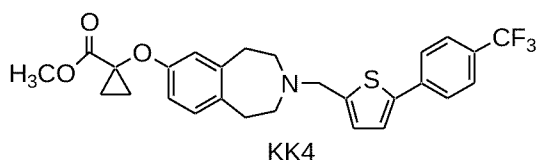
4-Methanesulfonyloxy-2-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-butyric acid methyl ester

5

Til en løsning av forbindelse KK2 (0.23 g, 0.44 mmol), metansulfonylchlorid (38 uL, 0.49 mmol) i CH₂Cl₂ (13 mL) det romtemperatur ble tilsatt Et₃N (68 uL, 0.49 mmol) og den resulterende blandingen ble rørt i 1 timer. Den ble fordelt mellom H₂O og CH₂Cl₂ og vannsjiktet ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble rensert med kolonnekromatografi for å gi forbindelse KK3 (0.18 g, 69%) som matt olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.61 (s, J = 2.6 Hz, H), 6.52 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.77 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 2.82 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 2.11 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 520 (M+H⁺).

15



1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester

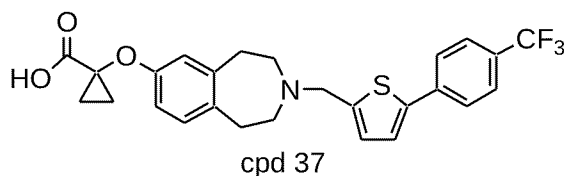
Til en løsning av forbindelse KK3 (0.18 g, 0.30 mmol) i THF (10 mL) ble det ved 0°C under N₂ tilsatt t-BuOK (1 M i THF, 0.30 mL) på en dråpevis måte. Den resulterende blandingen ble rørt ved 0 °C for 1 time, surgjort med 1N HCl til pH 4 og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble rensert med kolonnekromatografi for å gi forbindelse KK4 (62 mg, 55%) som en matt olje.

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H),

145

2.91 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 1.61 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 502 (M+H⁺).



1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

5

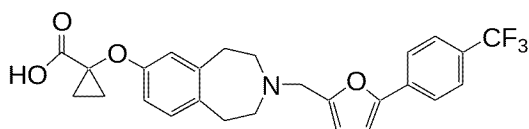
En blanding av forbindelse KK4 (38 mg, 0.76 mmol) og 1N NaOH (4.6 mL) i MeOH (1mL) ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble konsentrert og residuet behandlet med vinsyre til pH 3 og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Residuet ble rensset med kolonne-kromatografi for å gi forbindelse 37 (12 mg, 33%) som et beige faststoff.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 6.56 (m, 2 H), 3.78 (bs, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 1.41 (m, 2 H), 1.12 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 488 (M+H⁺).

15

Eksempel LL



Compound 38: 1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

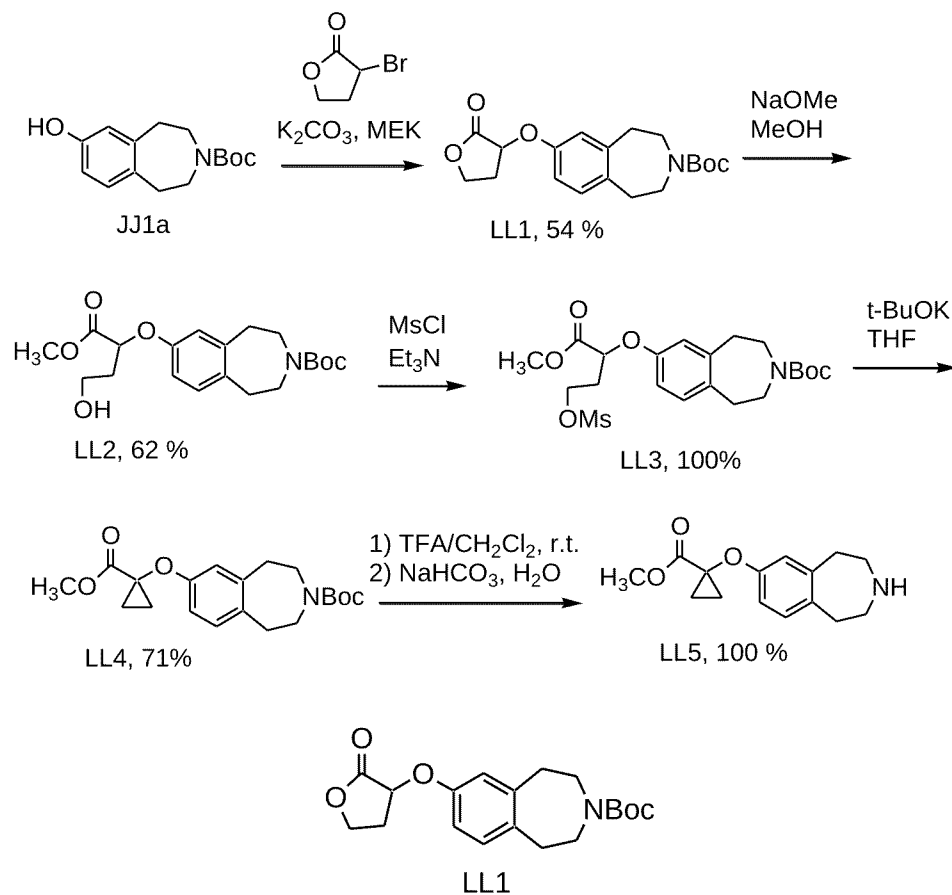
20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til skjema LL1 & LL2.

25

146

Skjema LL1

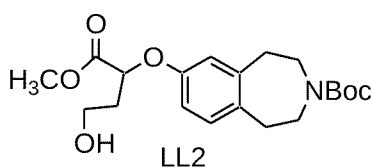


7-(2-Oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-1,2,4,5-tetrahydro
-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

5

Forbindelse LL1 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse KK1. Forbindelse LL1 ble oppnådd (0.65 g, 54%) som et hvitt faststoff:

- 10 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 4.93 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 3.55 (m, 4 H), 2.87 (m, 4 H), 2.73 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 370 ($M+Na$).

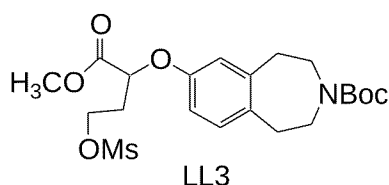


7-(3-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-propoxy)-1,2,4,5-tetrahydro
-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

15

Forbindelse LL2 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse KK2. Forbindelse LL2 ble oppnådd (0.74 g, 62%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H),
 5 6.63 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.87 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2 H),
 3.78 (s, 3 H), 3.54 (m, 4 H), 2.85 (m, 4 H), 2.21 (q, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H);
 MS (ES) m/z: 402 (M+Na).

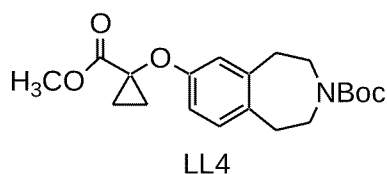


7-(3-Methanesulfonyloxy-1-methoxycarbonyl-propoxy)-1,2,4,5-
 -tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

10

Forbindelse LL3 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse KK3. Forbindelse LL3 ble oppnådd (0.86 g, 100%) som farveløs olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ δ 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1 H),
 15 6.63 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H),
 3.53 (m, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 2.85 (m, 4 H), 2.39 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H); MS (ES)
 m/z: 480 (M+Na).



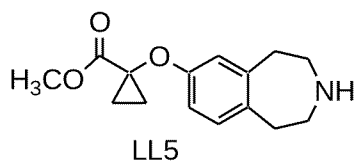
7-(1-Methoxycarbonyl-cyclopropoxy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine
 -3-carboxylic acid tert-butyl ester

20

Forbindelse LL4 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse KK4. Forbindelse LL4 ble oppnådd (0.49 g, 71%) som et hvitt faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.93 (t, J =
 25 7.8 Hz, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.36 (q, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H),
 2.71 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 384 (M+Na).

148

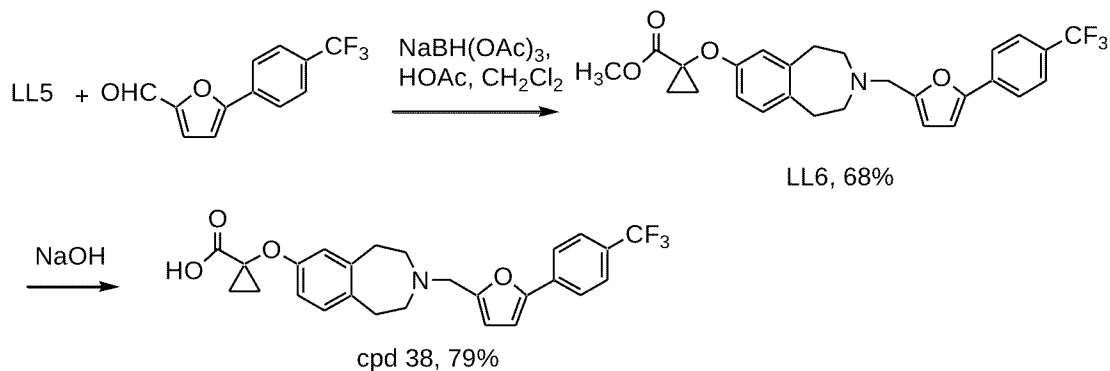


1-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-cyclopropane-carboxylic acid methyl ester

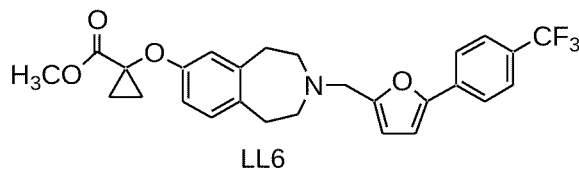
En blanding av forbindelse LL4 (0.50 g, 1.38 mmol) og TFA (0.5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL) ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Etter konsentrering av blandingen ble
 5 residuet behandlet med vandig NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble tørket (MgSO₄) og konsentrert til tørrhet for å gi forbindelse LL5 (0.36 g, 100%) som et matt faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 4.93 (t, J =
 10 7.8 Hz, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.36 (q, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 2.86 (m, 4 H), 2.71 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 262 (M+H⁺).

Skjema LL2



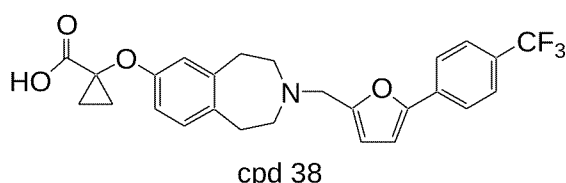
15



1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester

Forbindelse LL6 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X2. Forbindelse MM1 ble oppnådd (25 mg, 68%) som et lyst brunt faststoff:

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.33 (d, J = 3.3 Hz), 3.83 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.92 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H), 1.31 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}^+$).

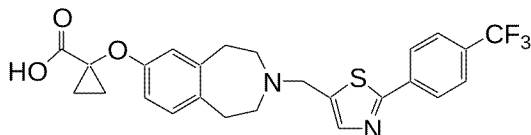


- 10 1-{3-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

- En blanding av forbindelse MM1 (20 mg, 0.04 mmol) og 3N NaOH (0.15 mL) i MeOH (0.5 mL) ble rørt ved romtemperatur over natten. Etter konsentrering av blandingen ble residuet løst i H_2O og vasket med EtOAc. Vannsjiktet ble surgjort med fortynnet vinsyre til pH 3 og et brunt faststoff ble samlet opp som ga forbindelse 38 (15 mg, 79%):
- 15

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.63 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H), 1.19 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 20

Eksempel NN

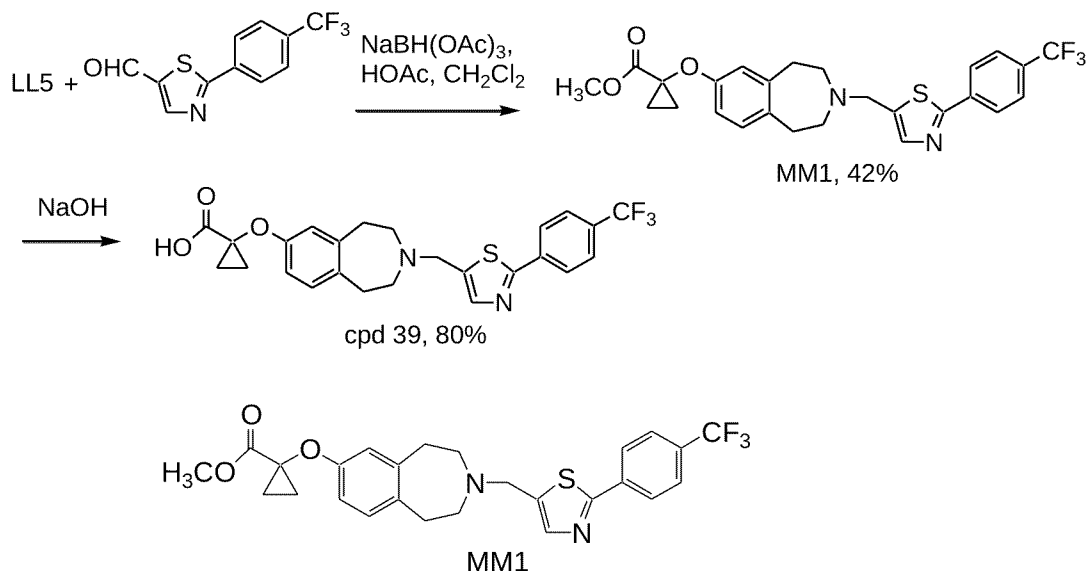


Compound 39: 1-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

25

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema NN.

Skjema MM

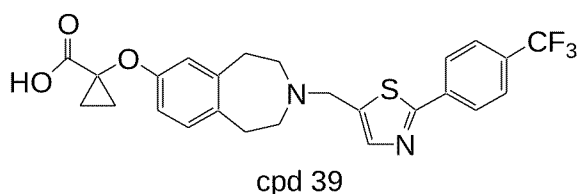


5 1-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester

Forbindelse MM1 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for
forbindelse X2. Forbindelse MM1 ble oppnådd (0.10 g, 53%) som et lyst brunt
10 faststoff:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.71 (m, 3 H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.89 (m, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 1.63 (m, 2 H), 1.32 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



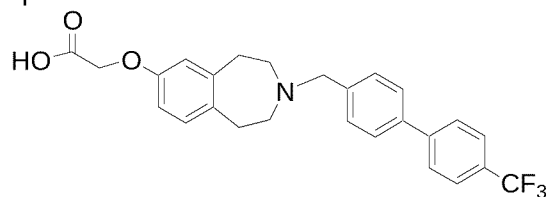
1-{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepin-7-yloxy}-cyclopropanecarboxylic acid

En blanding av forbindelse MM1 (86 mg, 0.17 mmol), NaOH (3N, 0.50 mL), MeOH (0.5 mL) og THF (0.5 mL) ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble
20 konsentrert, residuet løst i H_2O og vasket med Et_2O . Vannsjiktet ble behandlet med

vinsyre til pH 3 og et matt faststoff ble samlet opp ved filtrering som ga forbindelse 39 (66 mg, 80%):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2 H),
 5 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 2.91 (m, 4 H), 2.84 (m, 4 H),
 1.59 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 489 (M+H⁺).

Eksempel OO

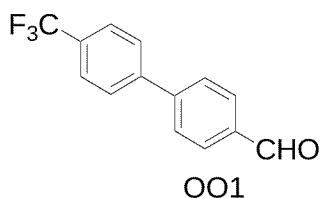
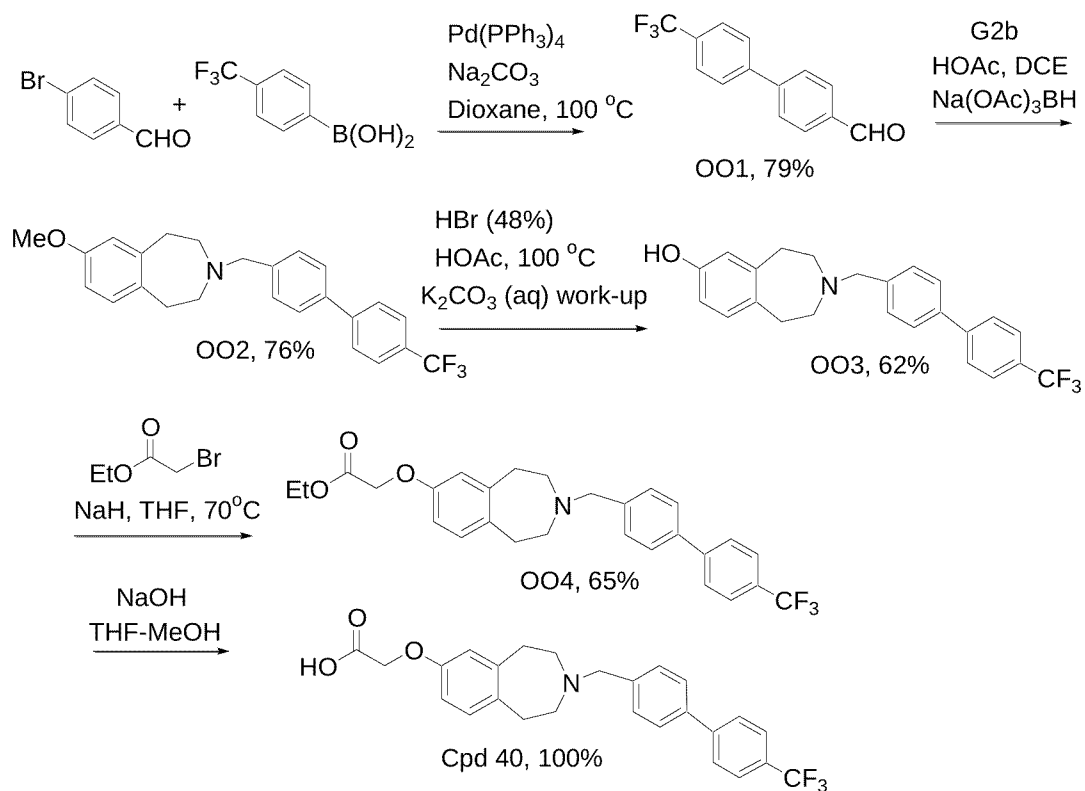


Compound 40: [3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid

10

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema OO.

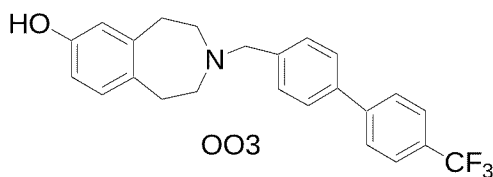
Skjema OO



5 4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-carbaldehyde

Forbindelse OO1 (688 mg, 79%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1a:

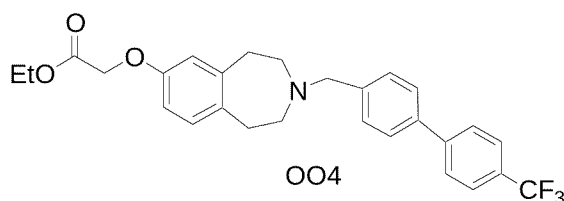
10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (s, 4 H).



3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse OO3 (62%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G2d:

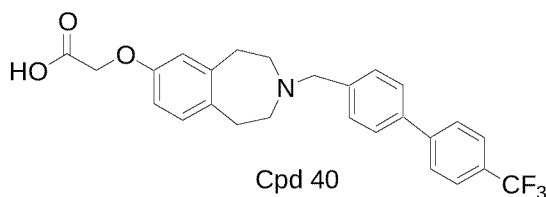
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.44-6.47 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 2.74 (br, s, 4 H), 2.56 (br, s, 4 H); MS (ES) m/z: 398.1 (M+H⁺).



[3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid ethyl ester

Forbindelse OO4 (138 mg, 65%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1b:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 4 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.60-6.64 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.23-4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 2.89 (s, br, 4 H), 2.65 (s, br, 4 H), 1.27-1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 484.0 (M+H⁺).



[3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid

Forbindelse 40 (125 mg, 100%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 7:

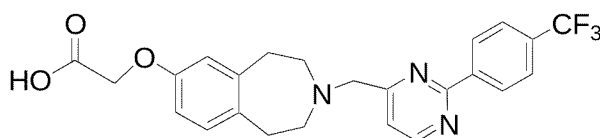
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.81-7.85 (m, 4 H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.67-6.70

154

(dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.32 (s, br, 4 H), 3.05 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 456.0 ($M+H^+$), 454.0 ($M-H^+$).

Eksempel PP

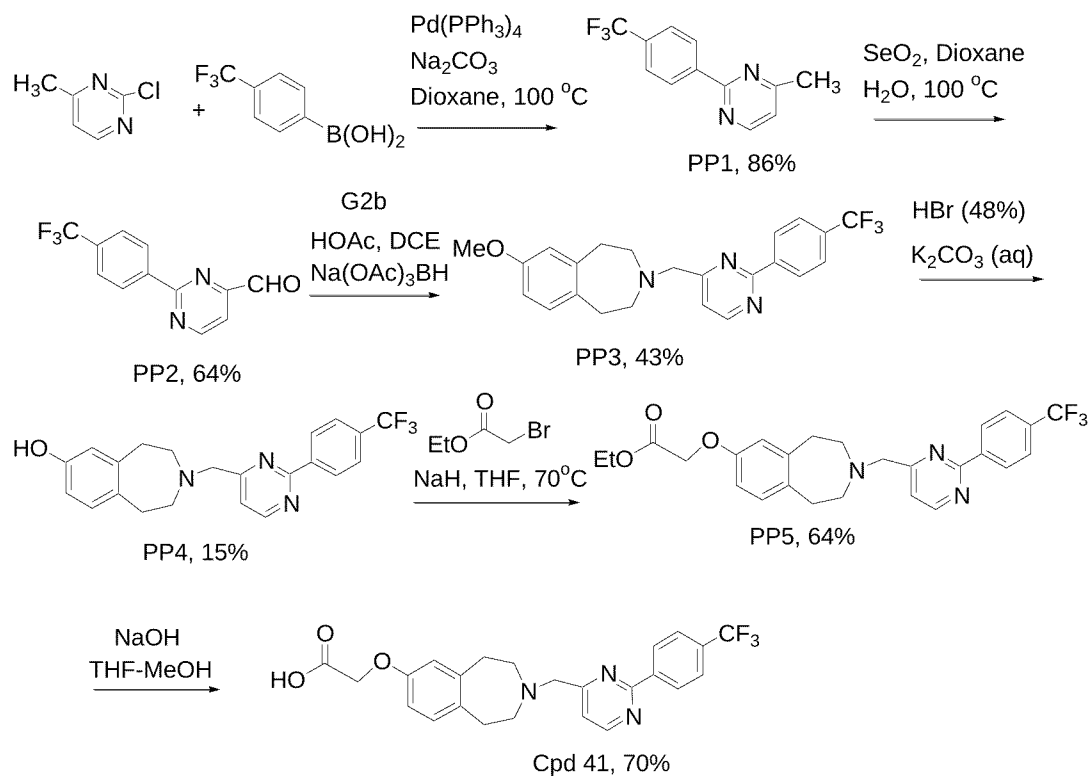
5



Compound 41: {3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

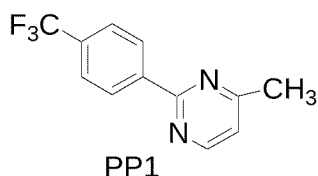
Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema PP.

10 Skjema PP



15

155

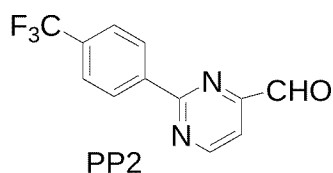


4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine

Forbindelse PP1 (1.507 g, 86%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1a:

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 239.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



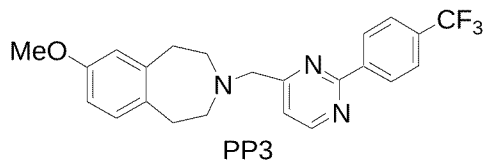
10 2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidine-4-carbaldehyde

En blanding av forbindelse PP1 (428 mg, 1.798 mmol), SeO_2 (998 mg, 8.991 mmol), dioksan (5 mL) og vann (0.16 mL) ble rørt ved 100°C i 16 timer. Deretter ble blandingen avkjølt til romtemperatur og ble filtrert for å fjerne faste stoffer og konsentrert under vakuum. Residuet ble rensert med kolonnekromatografi eluert med EtOAc/heksan for å gi forbindelse PP2 (291 mg, 64%) som et hvitt faststoff:

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 1 H), 9.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.75-7.81 (m, 3 H).

20



7-Methoxy-3-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

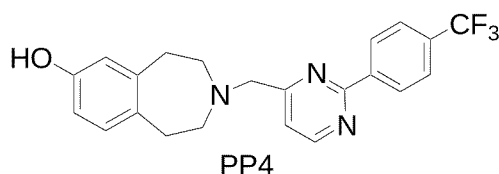
Forbindelse PP3 (179 mg, 43%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G2c:

25

156

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.57 (s, br, 1 H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.64-6.68 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.93 (s, br, 4 H), 2.75 (s, br, 4H); MS (ES) m/z : 414.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



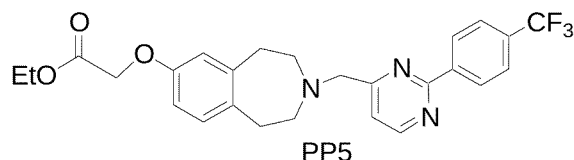
3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse PP4 (26 mg, 20%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G2d:

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.62 (s, br, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.58-6.61 (m, 2 H), 3.93 (s, br, 2 H), 2.94 (s, br, 4 H), 2.81 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 400.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

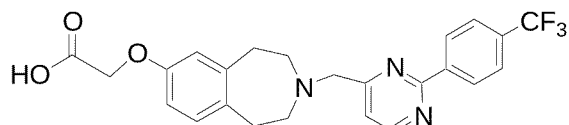
Forbindelse PP5 (16 mg, 64%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1b:

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, br, 1 H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.61 (s, br, 1 H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.64-6.67 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.23- 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.92 (s, br, 2 H), 2.80-2.93 (br, 8 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 486.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

157



Cpd 41

{3-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

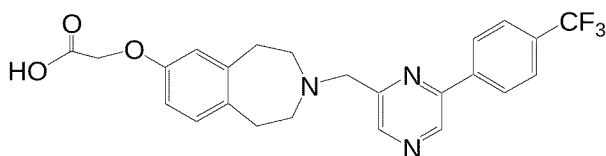
Forbindelse 41 (10 mg, 70%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 7:

5

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.60-6.62 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.86 (s, br, 4 H, 2.67 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 458.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 456.0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

10

Eksempel NN

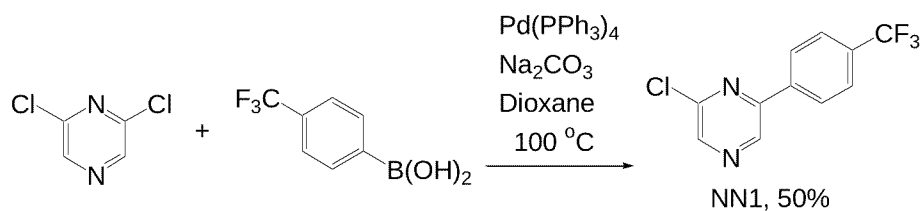


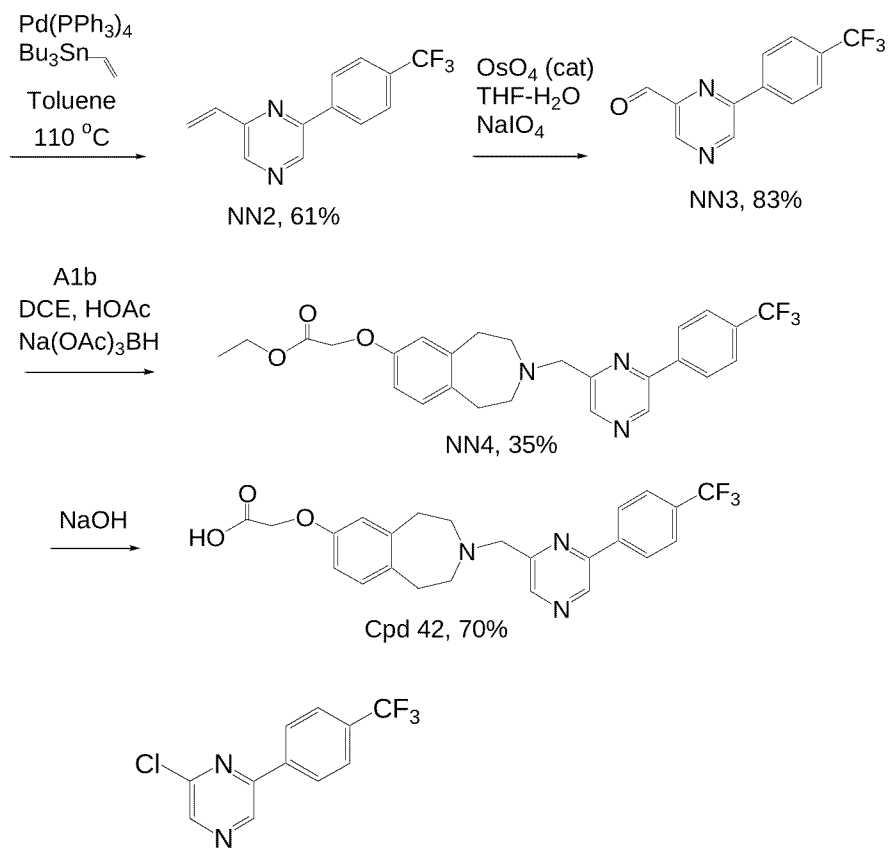
Compound 42: {3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema NN.

15

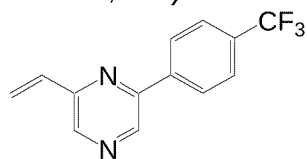
Skjema NN





- 5 Forbindelse NN1 (522 mg, 50%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1a.

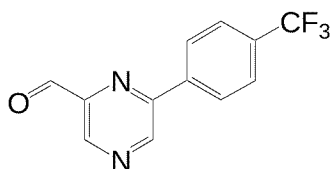
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).



- 10 2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-6-vinyl-pyrazine

- En blanding av forbindelse NN1 (106 mg, 0.411 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol), tributylvinyln (0.18 mL, 0.616 mmol) og toluen (2.0 mL) ble refluksert under N_2 i 18 timer. Blandingen ble avkjølt og konsentrert. Forbindelse NN2 ble oppnådd etter kolonnekromatografrensing som klar olje (98 mg, 95%):
- 15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.87-6.97 (m, 1 H), 6.49-6.55 (m, 1 H), 5.70-5.74 (m, 1 H).



6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazine-2-carbaldehyde

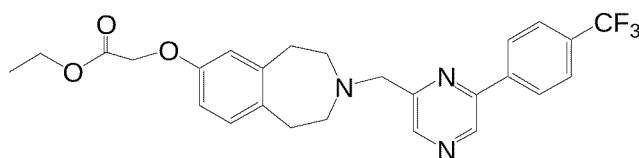
5

En blanding av NN2 (72 mg, 0.288 mmol), THF (2.5 mL), vann (2.5 mL), OsO_4 (2.5 wt%, 2 drops) og NaIO_4 (123 mg, 0.576 mmol) ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble helt over i vandig NaHCO_3 , ekstrahert med CH_2Cl_2 . De organiske ekstraktene ble vasket med vann, saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Residuet ble rensert med kolonnekromatografi for å gi NN3 (60 mg, 83%) som et beige faststoff:

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).

15



{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

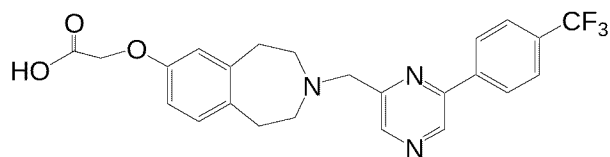
Forbindelse NN4 (38 mg, 35%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse G1b.

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.61-6.65 (dd, J = 2.7, 8.2 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.23-4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 2.91 (s, br, 4 H), 2.75 (s, br, 4 H), 1.27-1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 486.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

160



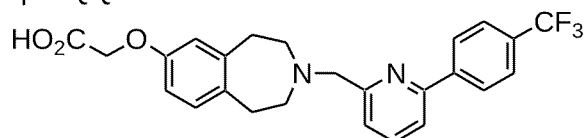
{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 42 (21 mg, 70%) ble fremstilt i henhold til en tilsvarende fremgangsmåte som for forbindelse 7.

5

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.68 (s, br, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.00 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 458.1 ($M+H^+$)

10 Eksempel QQ



Compound 43: {3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema QQ.

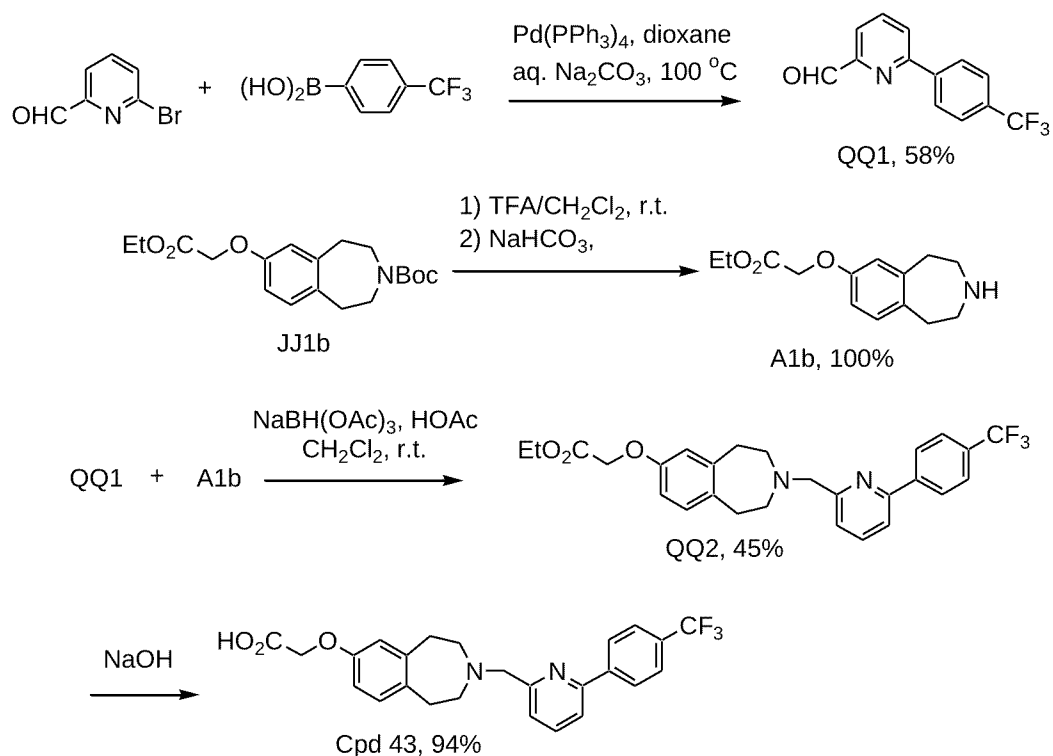
15

20

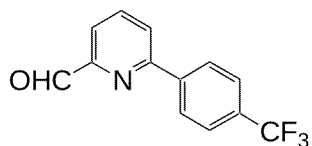
25

161

Skjema QQ



5

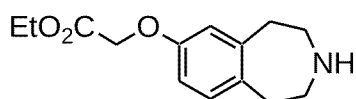


6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbaldehyde

Forbindelse QQ1 (0.78 g, 58%) ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse G1a:

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.02 (m, 3 H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z : 284 ($\text{M}+\text{Na}$).



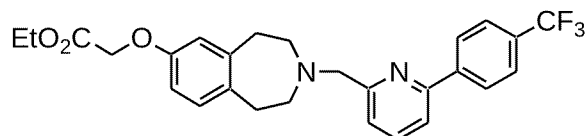
(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

15

En blanding av forbindelse JJ1b (0.93 g, 2.66 mmol) og TFA (1.10 mL, 14.8 mmol) i CH₂Cl₂ (1.5 mL) ble rørt ved romtemperatur under N₂ i 21 timer. Deretter ble blandingen konsentrert og residuet behandlet med vandig NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjiktet ble tørket (MgSO₄) og konsentrert for å gi
 5 forbindelse A1b (0.66 g, 100%) som en olje:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 250 (M+H⁺).

10

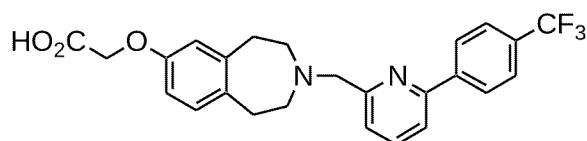


{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse QQ2 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X2. Forbindelse QQ2 ble oppnådd (43 mg, 45%) som en olje:

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.81 (t, J = 7.70 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 2.09 (3 H),
 20 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 485 (M+H⁺).



{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 43 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse
 25 7. Forbindelse 43 ble oppnådd (31 mg, 94%) som et off-white faststoff:

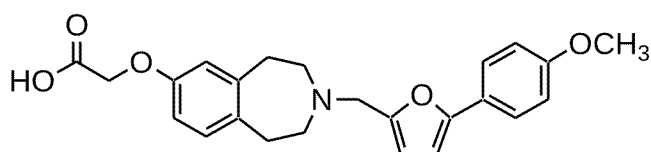
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.95 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1 H),

163

6.61 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 2.84 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 457 ($M+H^+$).

Eksempel RR

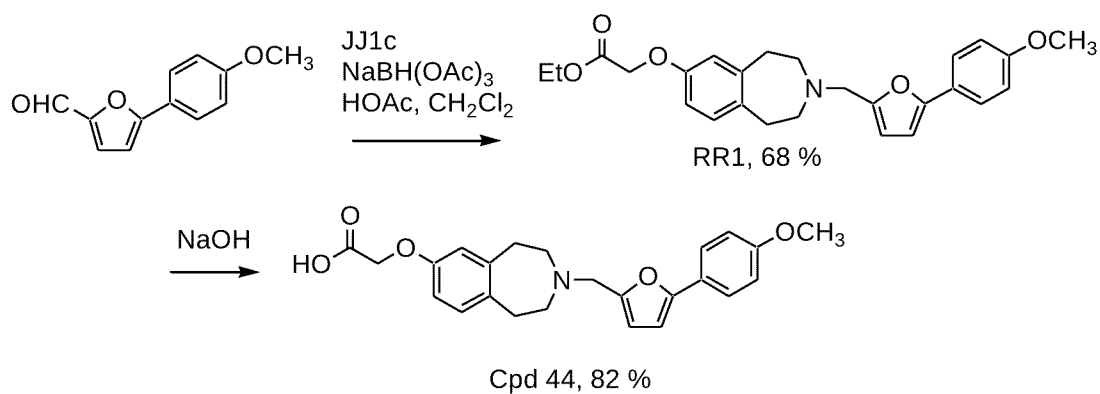
5



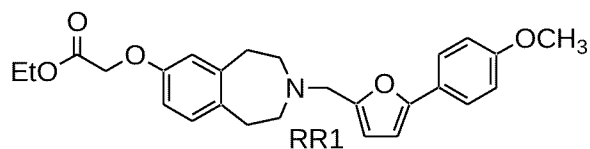
Compound 44: {3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema RR.

10 Skjema RR



15

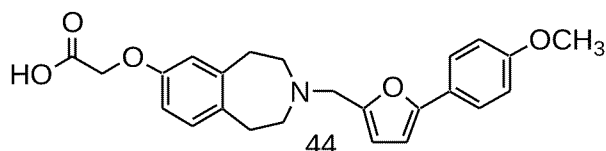


{3-[5-(4-Methoxyphenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

Forbindelse RR1 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse X4. Forbindelse RR1 ble oppnådd (65 mg, 68 %) som en gul olje:

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 2.83 (m, 4 H), 2.65 (m, 4 H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 436 (M+H⁺).



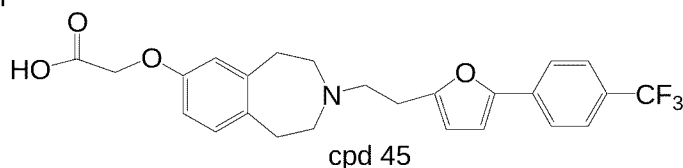
{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

En løsning av forbindelse RR1 (55 mg, 0.13 mmol) i metanol (2 mL) ble behandlet med 1N vandig NaOH (0.26 mL, 0.26 mmol). Etter røring over natten ble blandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble løst i H₂O, vasket med Et₂O to ganger og deretter surgjort med 1N HCl. Den sure løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket og konsentrert for å gi forbindelse 44 (42 mg, 82 %) som et gult faststoff:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.62 (m, 2 H), 6.57 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.63 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 408 (M+H⁺).

20

Eksempel SS



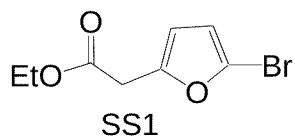
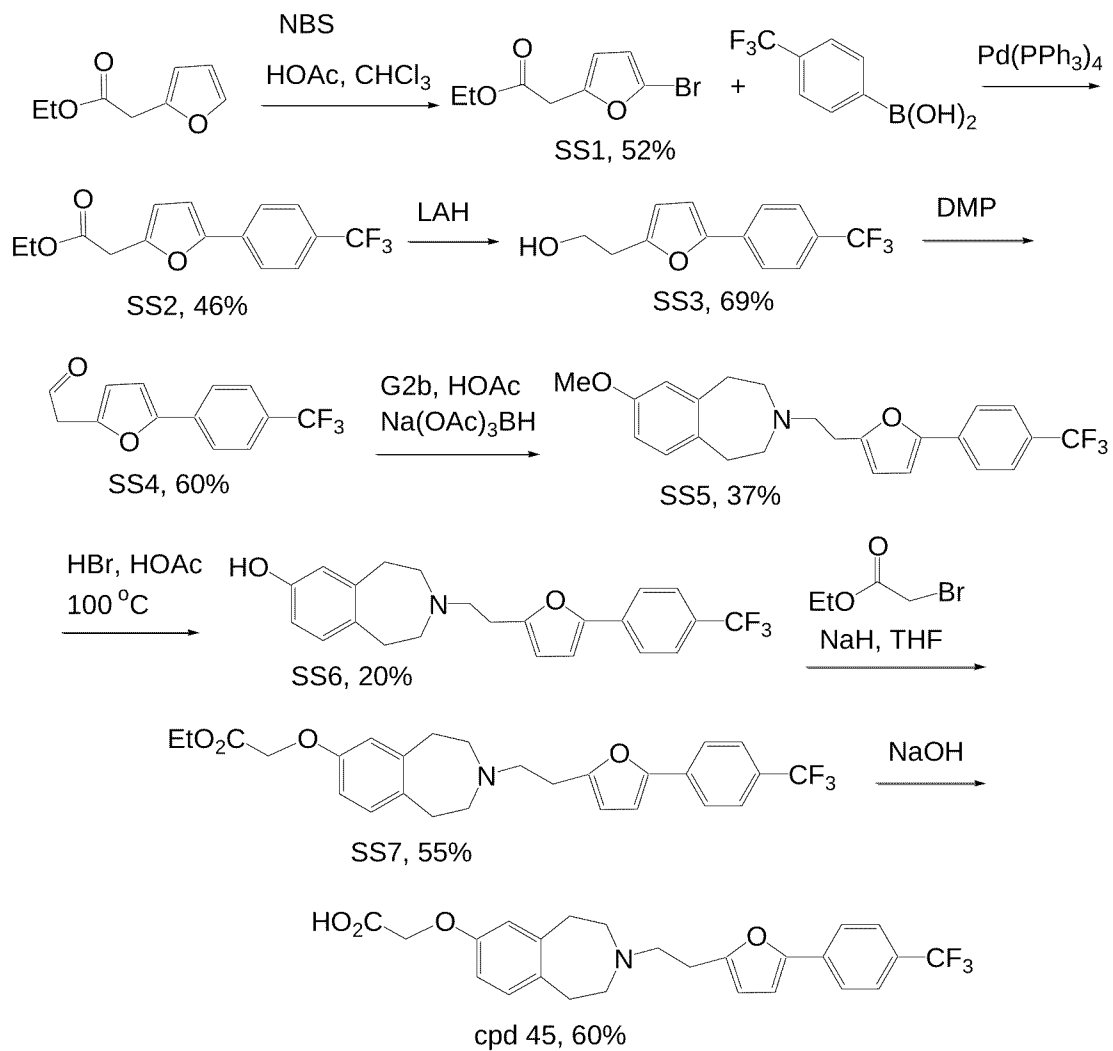
(3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema SS.

25

Skjema SS

Scheme SS

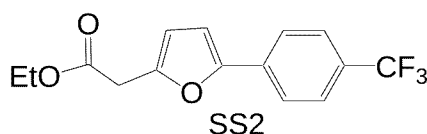


5 (5-Bromo-furan-2-yl)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse SS1 (765 mg, 52%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse V1.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.16-4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 1.24-1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

166

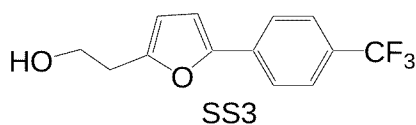


[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-acetic acid ethyl ester

Forbindelse SS2 (448 mg, 46%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse V2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.18-4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 1.27 - 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 299.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

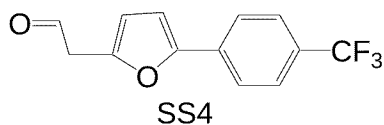


2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethanol

Forbindelse SS3 (249 mg, 69%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse V3.

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.24 - 6.25 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.99 (t, J = 6.2 Hz, 2 H).



[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-acetaldehyde

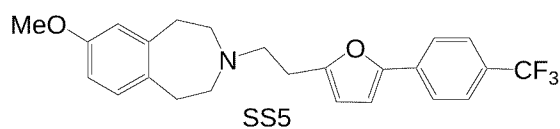
20

Forbindelse SS4 (144 mg, 60%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse V4.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 1.9 Hz, 2 H).

25

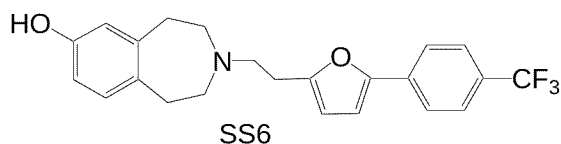
167



7-Methoxy-3-{2-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Forbindelse SS5 (81 mg, 37%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse G2c.

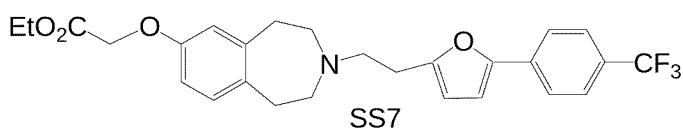
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.62 - 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.76 – 2.88 (m, 8 H), 2.51 – 2.65 (m, 4H); MS (ES) m/z : 416.2 ($M+H^+$).



3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Forbindelse SS6 (15 mg, 20%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse G2d.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.68 (m, 4 H), 6.97 – 7.00 (m, 1 H), 6.63 – 6.69 (m, 3 H), 6.32 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 3.70 – 3.91 (m, 4 H), 3.41 – 3.49 (m, 4 H), 2.78 – 2.86 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 402.1 ($M+H^+$).



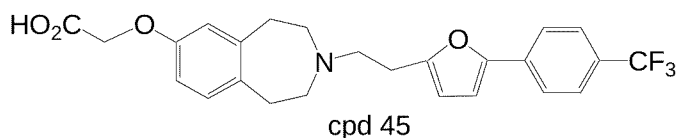
(3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid ethyl ester

Forbindelse SS7 (10 mg, 55%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse G1b.

168

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.59 – 7.62 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 6.28 (br, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.23 – 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.87 – 3.41 (m, 12 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 488.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



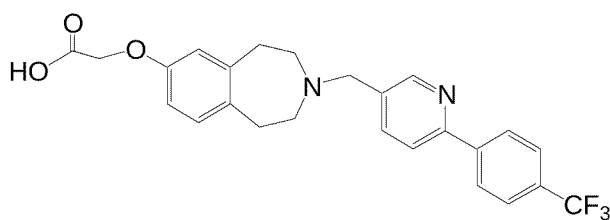
(3-{2-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic acid

Forbindelse 45 (6 mg, 60%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse 7.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.76 – 6.81 (m, 2 H), 6.42 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.53 – 3.59 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.09 – 3.15 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 460.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 458.1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

15

Eksempel TT

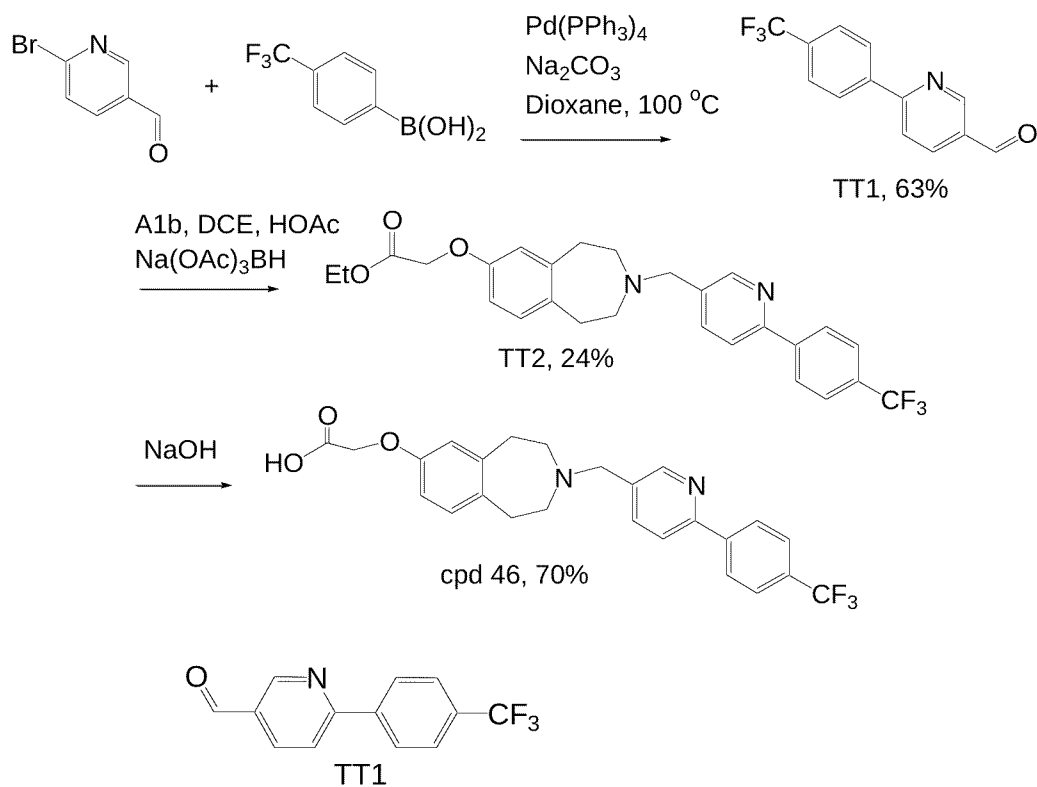


Compound 46: {3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

20

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema TT.

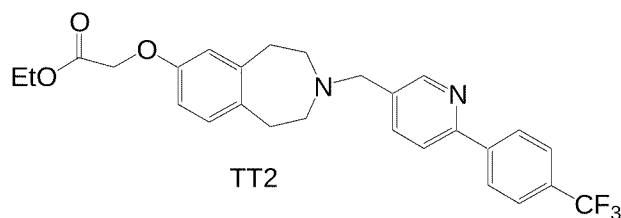
Skjema TT



5 6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbaldehyde

Forbindelse TT1 (498 mg, 63%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse G1a.

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ .18 (s, 1 H), 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.29 – 8.33 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).



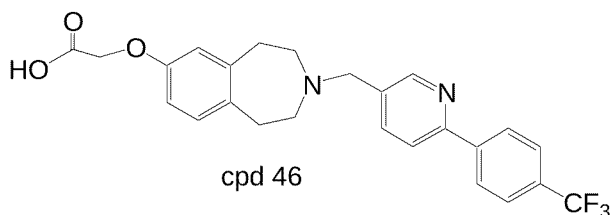
{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid ethyl ester

15

Forbindelse TT2 (47 mg, 24%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse G1b.

170

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ .66 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.71 – 7.82 (m, 4 H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.61 – 6.65 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.23 – 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.70 (s, br, 2 H), 2.88 (s, br, 4 H), 2.65 (s, br, 4 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 485.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

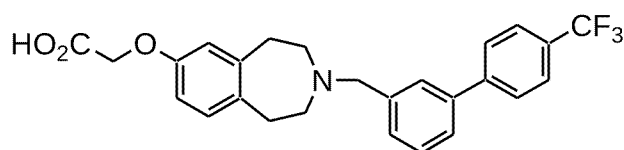


{3-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic acid

Forbindelse 46 (28 mg, 70%) ble fremstilt ved anvendelse av samme fremgangsmåte som for forbindelse 7.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.20 (s, 2 H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 – 6.72 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.45 (s, br, 2 H), 2.98 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 457.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 455.1 ($\text{M}-\text{H}^+$).

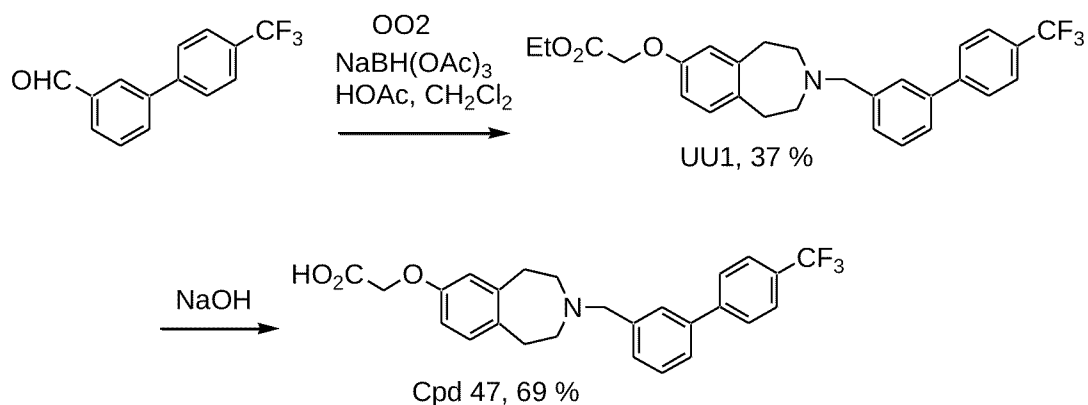
Eksempel UU



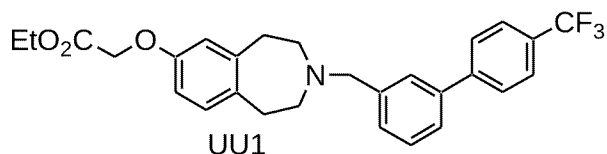
Compound 47: [3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-3-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid

Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til Skjema UU.

Skjema UU



5

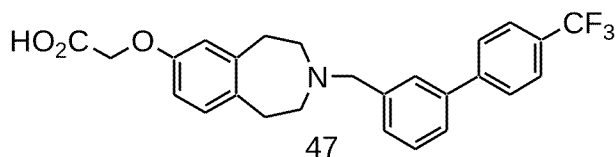


[3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-3-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid ethyl ester

Til en blanding av forbindelse OO2 (0.10 g, 0.40 mmol), 3-(4-trifluormetyl-fenyl)-benzaldehyd (0.15 g, 0.59 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL) og HOAc (0.02 mL, 0.35 mmol) ved romtemperatur ble det tilsatt Na(OAc)₃BH (0.13 g, 0.58 mmol). Etter røring av blandingen over natten ble ytterligere Na(OAc)₃BH (0.06 g, 0.27 mmol) tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten og varmet opp til reflux i 30 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen gjort basisk med vandig NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble renset med kolonnekromatografi for å gi forbindelse UU1 (70 mg, 37%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 4 H), 7.61 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 484 (M+H⁺).

172



[3-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-3-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic acid

Forbindelse 47 ble fremstilt i henhold til samme fremgangsmåte som for forbindelse 31. Forbindelse 47 ble oppnådd (41 mg, 69 %) som et beige faststoff:

5

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.84 (m, 3 H), 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.99 (bs, 2 H), 2.81 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 456 ($M+H^+$).

10

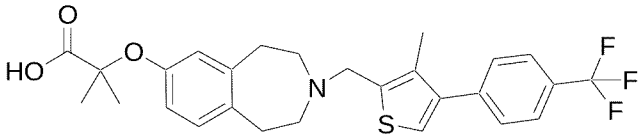
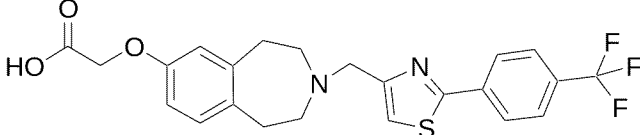
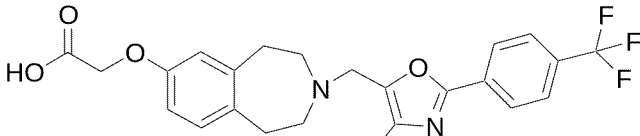
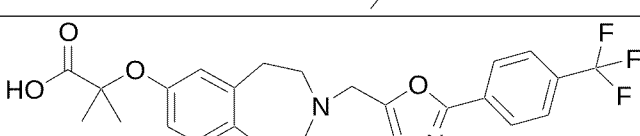
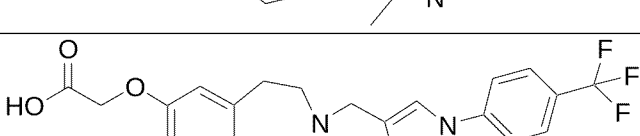
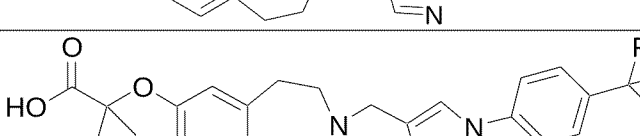
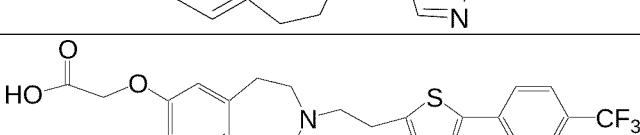
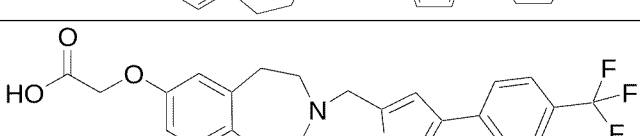
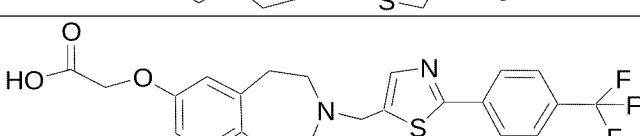
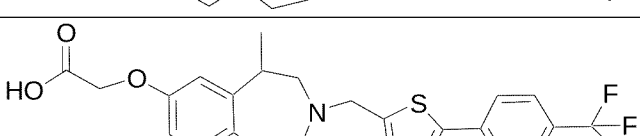
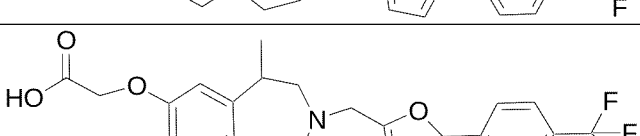
Forbindelser 1 til og med 47 med Formel (I) i tabell 1 ble fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene og eksemplene beskrevet heri.

Tabell 1. Representative forbindelser

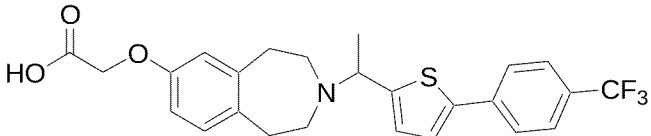
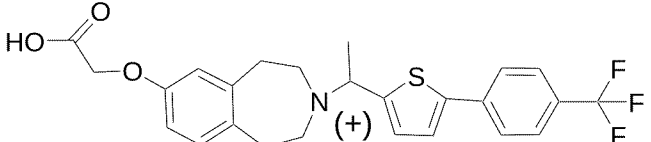
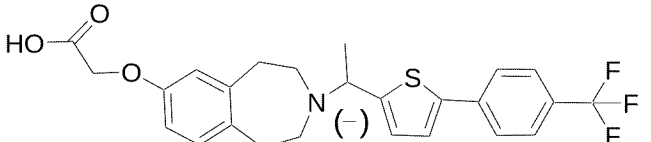
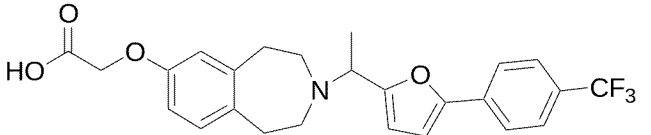
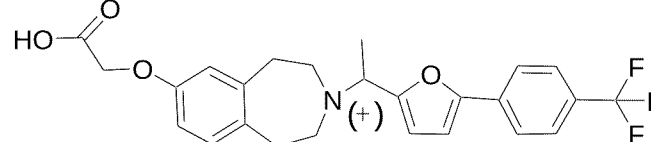
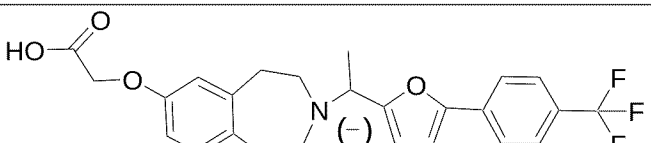
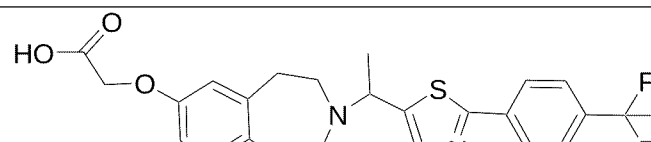
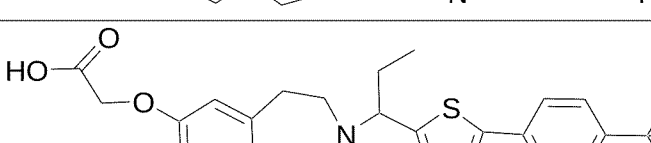
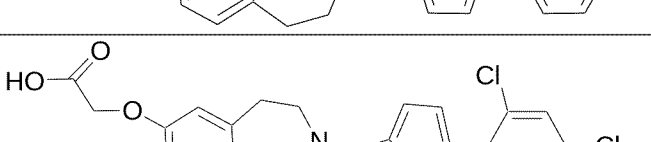
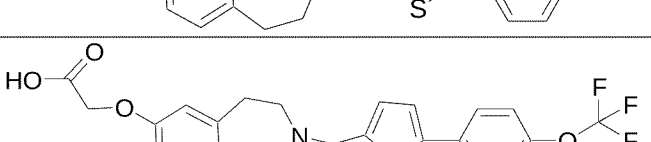
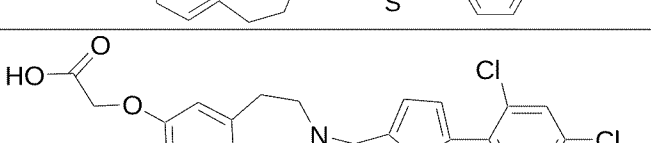
15

Forbindelse nr.	Struktur
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

175

27	
27a	
27b	
28	
28a	
28b	
29	
30	
31	
32	
33	

176

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

45	
46	
47	

Biologiske eksempler

5 Eksempel 1

Transfeksjonsundersøkelsesfremgangsmåte for PPAR α , γ eller δ reseptorer

- 10 HEK293 celler ble dyrket i DMEM/F12 medium supplementert med 10% FBS og glutamin (Invitrogen) og inkubert i en 5% CO₂ inkubator ved 37°C. Cellene ble kotransfektet ved anvendelse av DMRIE-C reagens (Invitrogen) i serumfritt medium (Opti-MEM, Invitrogen) med to pattedyrekspresjonsplasmider, en som inneholder DNA-sekvensen som kode for ligandbindingsdomene til enten PPAR α , γ eller δ fusert til gjær GAL4 DNA-bindingsdomene og den andre som inneholder promotersekvensen til gjær GAL4 (UAS) sammensmeltet til *luciferase* cDNA reporteren. Neste dag ble mediet forandret til DMEM/F12 medium supplementert med 5% kullbehandlet serum (Hyclon) og glutamin. Etter 6 timer ble cellene trypsinisert og sådd ved en tetthet på 50000 celler/brønn i 96-brønners plater og
- 20 inkubert over natten som ovenfor. Cellene ble deretter behandlet med testforbindelser eller vehikkel og inkubert i 18-24 timer som ovenfor. Luciferase-reporteraktiviteten ble målt ved anvendelse av "the Steady-Glo Luciferase Assay Kit" fra Promega. DMRIE-C-reagens ble kjøpt fra GIBCO kat. nr.10459-014. OPTI-MEM I redusert serummedium ble kjøpt fra GIBCO (kat. nr. 31985). "Steady-Glo Luciferase Assay Kit" ble kjøpt fra Promega (Del# E254B).
- 25

Et antall eksempelforbindelser har blitt fremstilt og testet, med forskjellige in vitro resultater. Nedenfor, i tabell 2, er representative forbindelser og data; i noen tilfeller, hvor flere EC₅₀-verdier er vist, ble flere målinger gjort. Naturligvis kan forskjellige forbindelser med Formel (I) ikke ha aktiviteter identiske med noen av forbindelsene nedenfor.

Tabell 2. In vitro data for PPARdeltaagonister

Forbindelse nr.	PPAR δ EC ₅₀ (nM)	PPAR γ EC ₅₀ (nM)	PPAR α EC ₅₀ (nM)
1	34.1 66.6	>3000 >3000	546 758
2	161.8	>3000	>3000
3	142.9	>3000	>3000
4	95.2	>3000	>3000
5	51.6	>3000	>3000
6	243.1	>3000	>1000
7	14.5 18.9	>3000 >3000	>3000
8	85.9 122.7	>3000	>1000
9	74.2 70.9	>3000 >3000	>3000
10	53.0 87.7	>3000 >3000	>3000
11			

179

	135.8	>3000	>1000
12	121.7	>3000	>1000
13	174.3 193	>3000 >3000	>3000
14	397.8	>3000	>3000
15	103.6 104	>3000	>3000
16	375.4	>3000	>3000
17	439.2	>3000	>3000
18	174.4	>3000	>3000
19	230.6	>3000	>3000
20	>1000	>3000	>3000
21	421.7	>3000	>3000
22	>3000	>3000	>3000
23	109.3 70.2	>3000 >3000	>3000
24	27.1 22.0	>3000 >3000	>1000
25	11.0 10.8	>3000 >3000	>1000
26	15.8	>3000	>3000

180

27	<3 1.4	>3000 >3000	>3000
27a	0.92	>1000	>3000
27b	12.6 13.9	>3000 >3000	>3000 >3000
28	<3	>3000	>3000
28a	1.8	>3000	>3000
28b	5.4 9.8	>3000 >3000	>3000 >3000
29	<3	622	>3000
30	0.9	>3000	>3000
31	237	>3000	>3000
32	157.0	>3000	>3000
33	147.9 167	>3000 >3000	>3000 >3000
34	372.8	>3000 >3000	>3000 >3000
35	169.2	>3000	>3000
36	29.2	>3000	>3000
37	5.3	>3000	>3000
38			

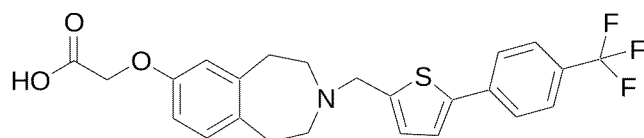
181

	18	>1000	31
39	12	>1000	>1000
40	>1000	>3000	>3000
41	>1000	>3000	>3000
42	>1000	>3000	>3000
43	>3000	>3000	>3000
44	>1000	>3000	>3000
45	>1000	>3000	>3000
46	312.3	>3000	>1000
47	>3000	>3000	>3000

Eksempel 2

Rottestudie av forbindelse 7

5



Forbindelsen 7

Rotter bærer hoveddelen av serumkolesterol i HDL-lipoproteinfraksjonen mens mennesker bærer hoveddelen av serumkolesterol i LDL og VLDL lipoproteiner. For å etterligne en human hyperkolesterolemisk tilstand i en gnagermodell ble Sprague Dawley rotter føret med diett med høyt kolesterolinnhold (Research Diets, C13002) i 6 dager før behandling med forbindelsene i ytterligere 8 dager mens de holdes på diett. Under dette diettregimet har vehikkelkontrollene (HC: høy kolesterol) typisk

serumtotal kolesterol og LDL-C-nivåer som økes 3-8 ganger og serum HDL-C reduseres med ca. 30-50% sammenlignet med matdiett (mager) kontroller.

Behandling av Sprague Dawley rotter føret med høykolesterol diett med forbindelse 7 i 8 dager økte signifikant HDL-C-nivåer, som oppnådde nivåene til matkontrollene (Chow). Det var ingen signifikant reduksjon i serum total kolesterol og LDL-C-nivåer. Forbindelse 7 hadde ingen effekt på serum triglyserider eller levervekt. Det var doserelaterte økninger i legemiddelplasmanivåer (C_{max} og AUC) og det kan være akkumulering etter flere doser slik det fremgår av forskjeller i C_{max} og AUC mellom enkle og flere doser ved 3mg/kg. Data fra denne studier er vist i tabell 3 og 4 nedenfor.

Tabell 3. Forbindelse 7 in vivo data (I)

Dose (mg/kg)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	Triglyserider (mg/dL)	Levervekt
Veh (Chow)	38.0± 1.1	10.4±0.8	59.0±2.3	168.9±13.0	
Veh (HC)	23.7±3.3	35.8±7.3	260.0±32.1	263.7±21.3	25.1±0.4
0.1	24.2±2.9	32.7±4.7	239.0±22.4	269.8±27.8	24.9±20.8
0.3	29.6±1.4	31.2±1.5	233.2±9.5	264.7±29.8	25.0±0.8
1	31.8±0.9*	24.4±1.3	173.3±7.9*	237.7±25.4	23.9±0.5
3	39.6±1.6**	20.6±1.5*	152.2±8.5**	299.5±35.9	27.2±0.9

*p<0.05

**p<0.001

Tabell 4. Forbindelse 7 in vivo data (II)

Dose	Dose intervall	$t_{1/2}$ (timer)	T_{maks} (ng/mL)	C_{maks} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng-time/mL)
0.1 ^b	Multiple	~13	2.5	57.0	772
0.3	Multiple	~22	3.0	124	1640
1 ^b	Multiple	ND	4.0	595	10875
3	Multiple	~36	5.0	2030	37100
3 ^b	Singel	~29	5.5	733	14200
ND - $t_{1/2}$ kunne ikke bestemmes b: n=2					

5 Referanser:

Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327

Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366

Barak et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(1):303-308

10 Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31

Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336

Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311

Tanaka et al, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(26):15924-15929

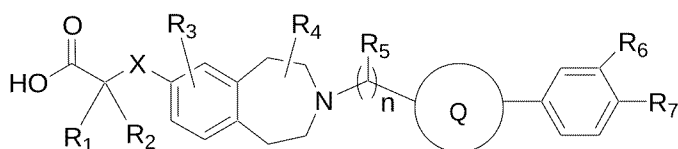
Wang et al., 2003, Cell 113:159-170

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d Formel (I)

5



Formel (I)

hvor:

X er en kovalent binding, O eller S;

- 10 R₁ og R₂ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, C₁₋₈alkyl og substitueret C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

R₃ er H;

R₄ og R₅ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C₁₋₈alkyl,

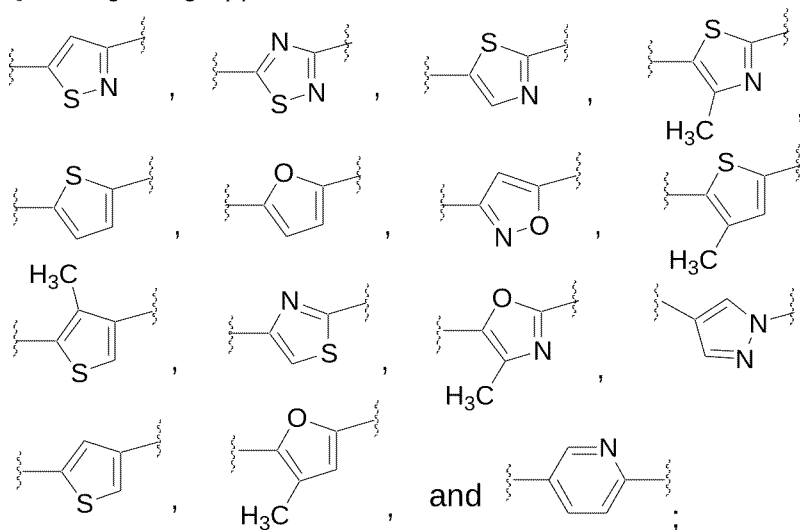
- 15 C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substitueret C₁₋₄alkyl, amino substitueret C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substitueret C₁₋₄alkyl, cyano substitueret C₁₋₄alkyl og hydroksy substitueret C₁₋₄alkyl;

R₆ og R₇ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C₁₋₃alkyl, halo

- 20 substitueret C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy og halo substitueret C₁₋₃alkoxy;

n er 1; og

Q er valgt fra gruppen som består af



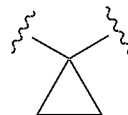
og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

2.

- 5 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og C_{1-8} alkyl eller R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C_{3-5} cykloalkyl.

3.

- 10 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og CH_3 , eller R_1 , R_2 og



karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne

4.

- 15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_6 og R_7 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, halo substituert C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoksy og halo substituert C_{1-3} alkoksy.

5.

- 20 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_6 er H og R_7 er valgt fra gruppen som består av halo, halo substituert C_{1-3} alkyl og halo substituert C_{1-3} alkoksy.

6.

- 25 Forbindelse ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_7 er valgt fra gruppen som består av F, CF_3 , og $-O-CF_3$.

7.

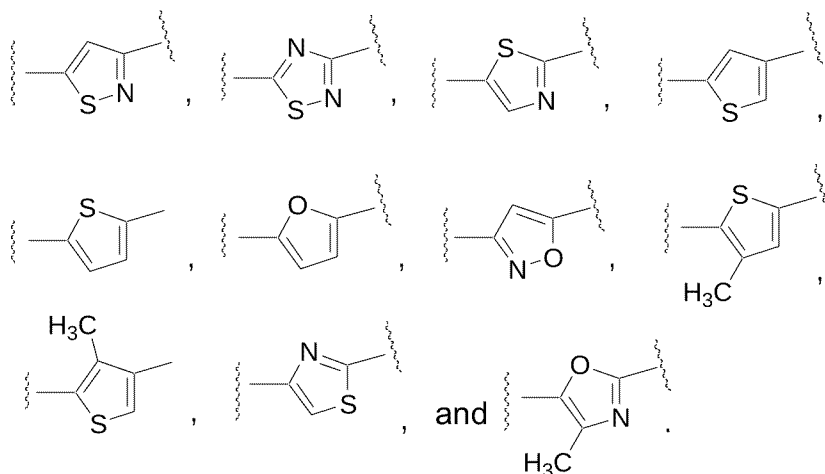
- 30 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og C_{1-8} alkyl.

8.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$.

9.

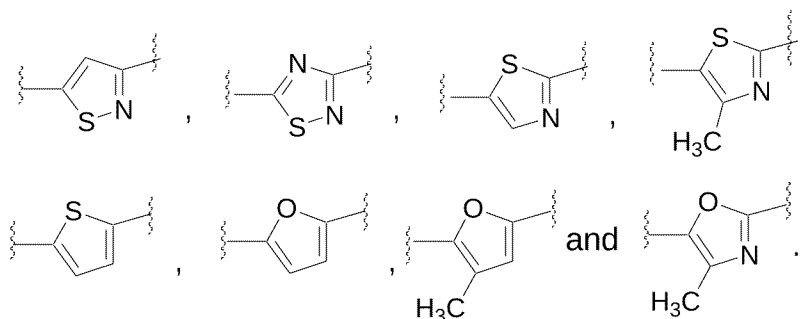
Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q er valgt fra gruppen som består av



5

10.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q er valgt fra gruppen som består av



10

11.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er O.

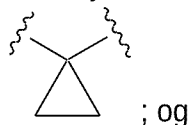
15

12.

Forbindelsen ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
X er O;

R_1, R_2, R_4 , og R_5 er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og

C₁₋₃alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne



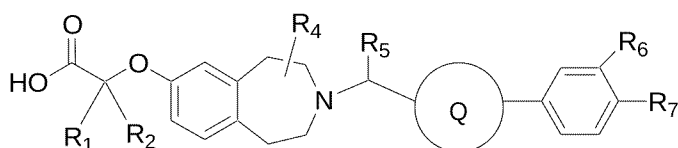
R₆ og R₇ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C₁₋₃alkoksy og halo substitueret C₁₋₃alkyl og halo substitueret C₁₋₃alkoksy;

- 5 og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

13.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d

10 Formel (Ia)



Formel (Ia)

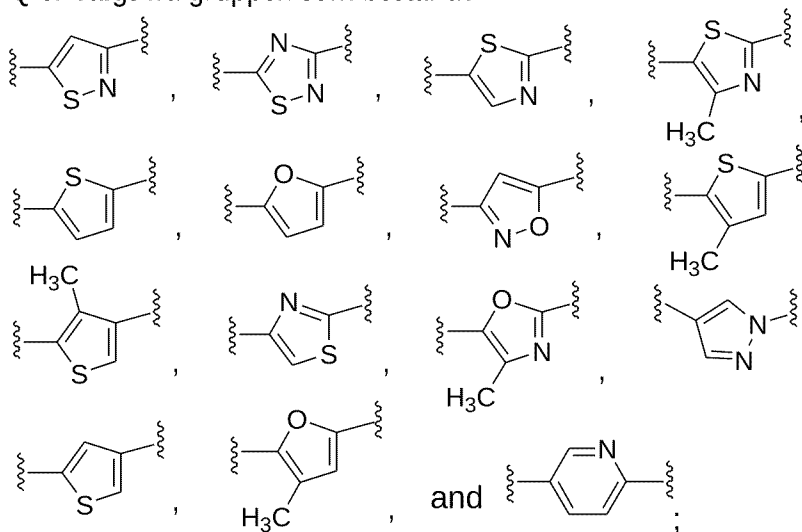
hvor

- 15 R₁ og R₂ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne

C₃₋₅cykloalkyl;

R₆ og R₇ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, C₁₋₃alkyl, halo og halo substitueret C₁₋₃alkyl;

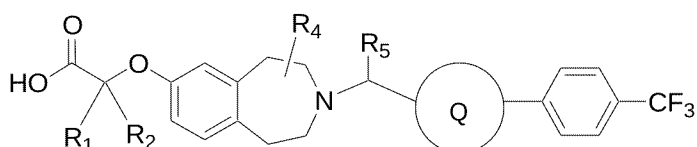
- 20 R₄ og R₅ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og C₁₋₈alkyl; og
Q er valgt fra gruppen som består af



og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

5 14.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d Formel (Ib)

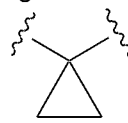


10

Formel (Ib)

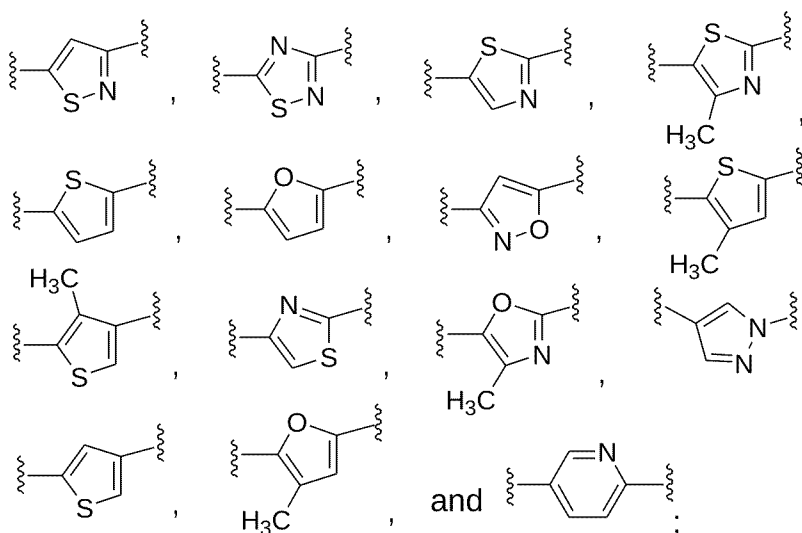
hvor

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H og CH₃, eller R₁, R₂ og



karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne

15 R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, CH₃, og –CH₂CH₃; og Q er valgt fra gruppen som består av



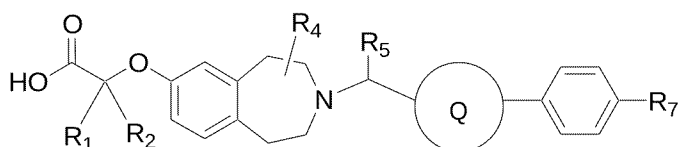
og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

20

15.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d
Formel (Ic)

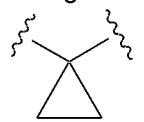
5



Formel (Ic)

R₁, R₂ og R₄ er uafhængig valgt fra gruppen som består af H og CH₃, eller R₁, R₂ og

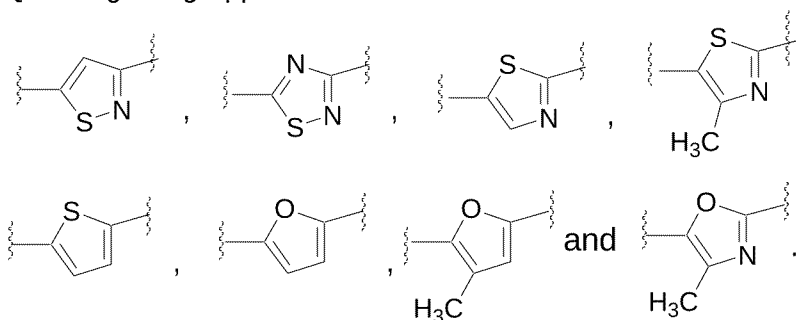
10 karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne



R₅ er valgt fra gruppen som består af H, CH₃, og -CH₂CH₃;

R₇ er halo eller halo substitueret C₁₋₃alkyl; og

Q er valgt fra gruppen som består af



15 og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable
salter derav.

16.

Forbindelse ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

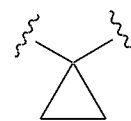
20 (a) R₁ eller R₂ er H;

(b) R₁ og R₂ er begge H;

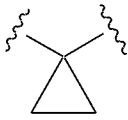
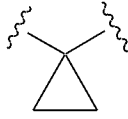
(c) R₁ eller R₂ er CH₃;

(d) R₁ og R₂ er begge CH₃;

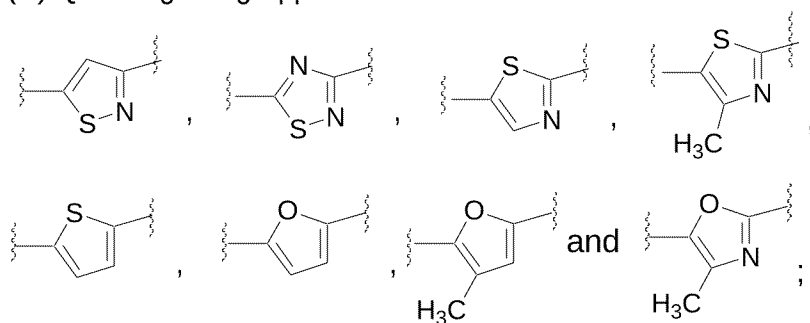
(e) R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen



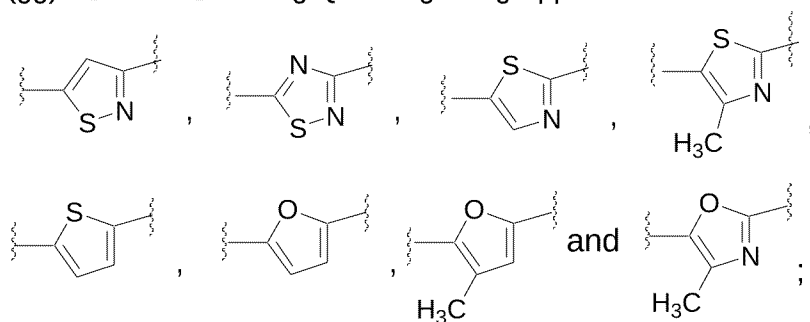
25 (f) R₄ er H eller CH₃;

- (g) R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$;
 (h) R_1 eller R_2 er H og R_4 er H eller CH_3 ;
 (i) R_1 og R_2 er begge H og R_4 er H eller CH_3 ;
 (j) R_1 eller R_2 er H og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 5 (k) R_1 og R_2 er begge H og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (l) R_1 eller R_2 er CH_3 og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (m) R_1 og R_2 er begge CH_3 og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (n) R_1 eller R_2 er H, R_4 er H, og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (o) R_1 og R_2 er begge H, R_4 er H, og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 10 (p) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H, og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (q) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
- (r) R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen , R_4 er H, og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (s) R_7 er CF_3 ;
 15 (t) R_7 er Cl;
 (u) R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , og R_4 er H eller CH_3 ;
 (v) R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , og R_4 er H eller CH_3 ;
 (w) R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (x) R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 20 (y) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (z) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (aa) R_1 eller R_2 er H, R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (bb) R_1 og R_2 er begge H, R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 (cc) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
 25 (dd) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 eller $-CH_2CH_3$;
- (ee) R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen , R_4 er H, R_7 er CF_3 , og R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$;

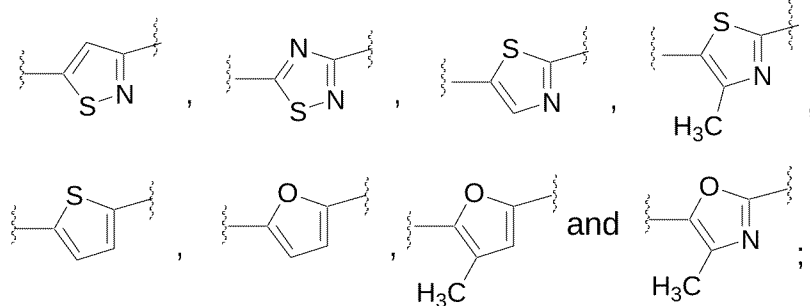
(ff) Q er valgt fra gruppen som består av



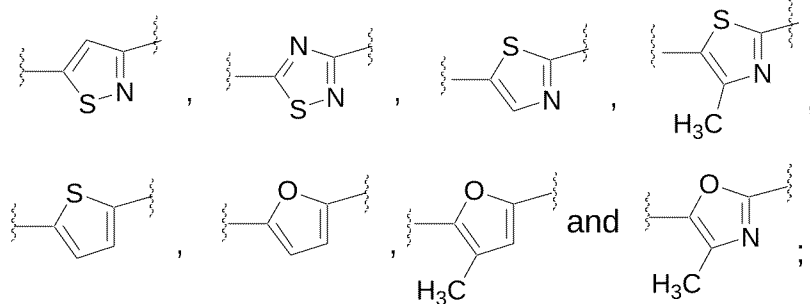
(gg) R_1 eller R_2 er H og Q er valgt fra gruppen som består av



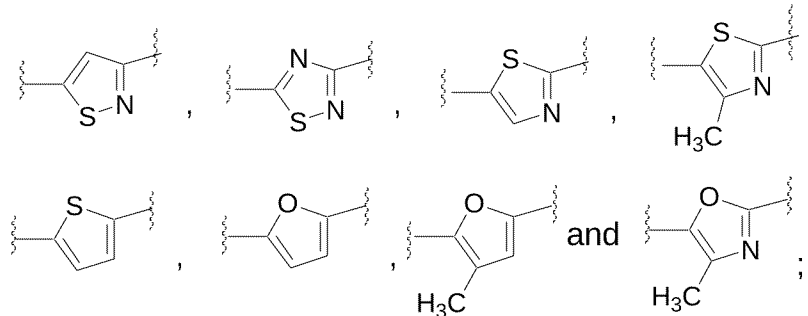
5 (hh) R_1 og R_2 er begge H og Q er valgt fra gruppen som består av



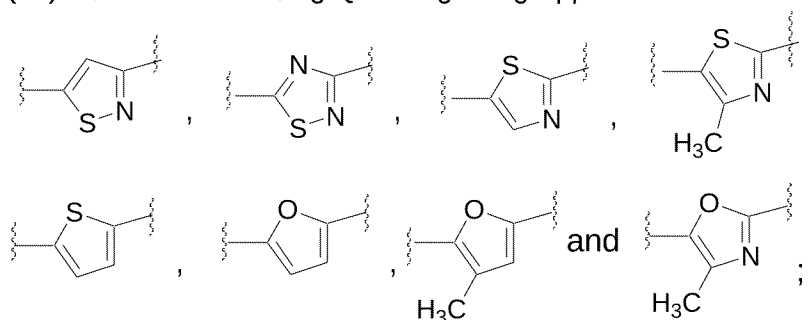
(ii) R_1 eller R_2 er CH_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



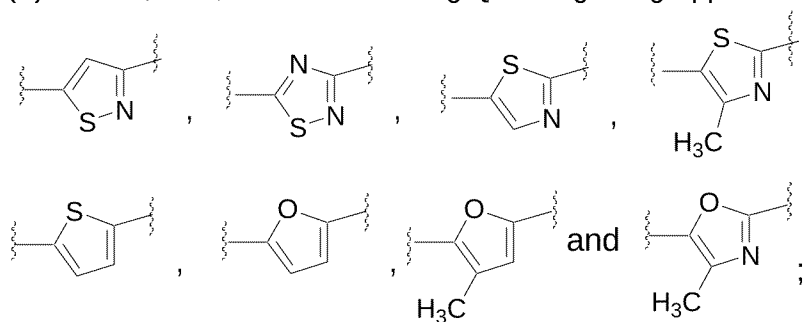
(jj) R_1 og R_2 er begge CH_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



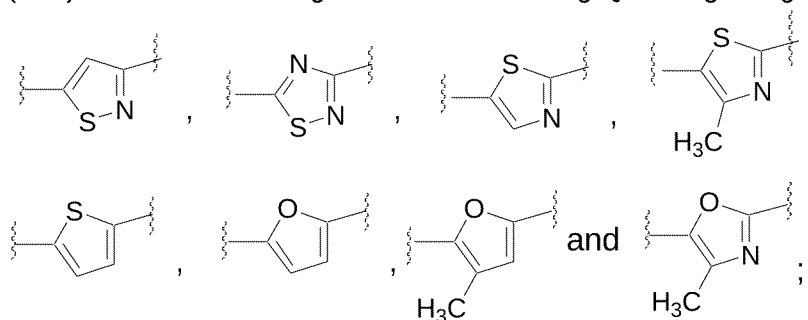
(kk) R_4 er H eller CH_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



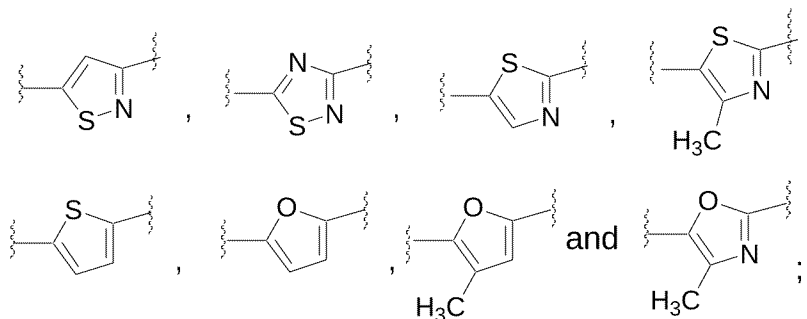
5 (II) R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av



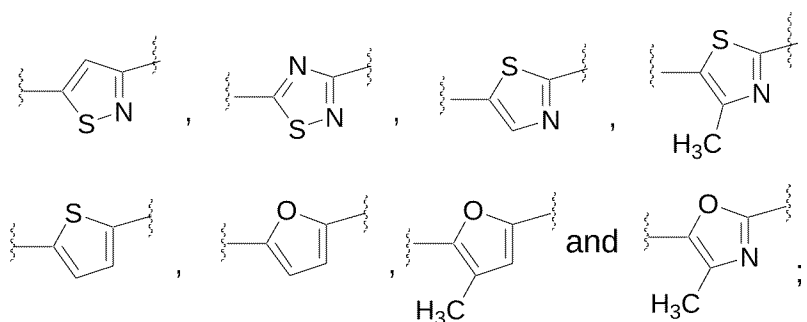
(mm) R_1 eller R_2 er H og R_4 er H eller CH_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



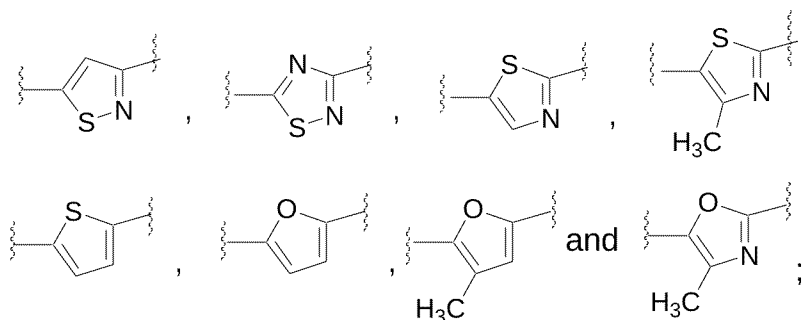
(nn) R_1 og R_2 er begge H og R_4 er H eller CH_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



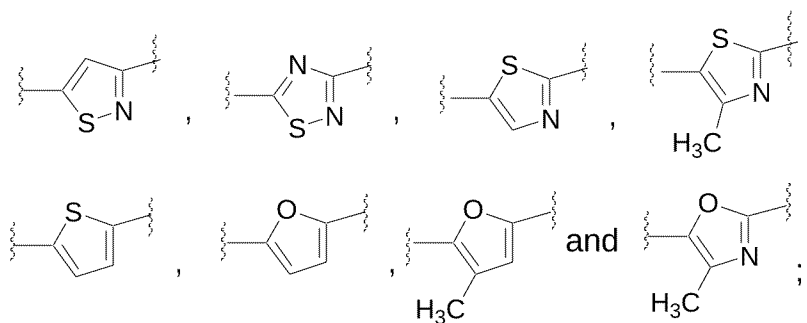
5 (oo) R_1 eller R_2 er H og R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av



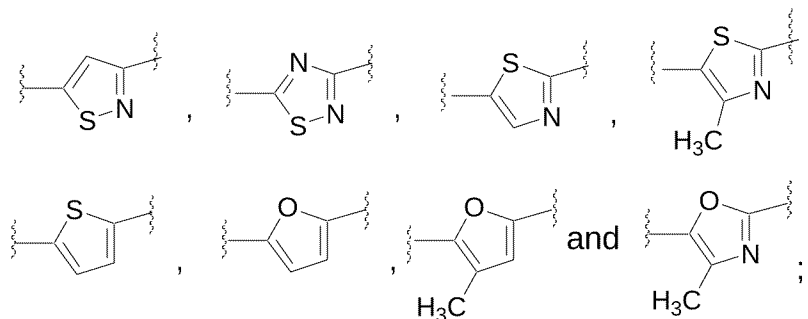
(pp) R_1 og R_2 er begge H og R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av



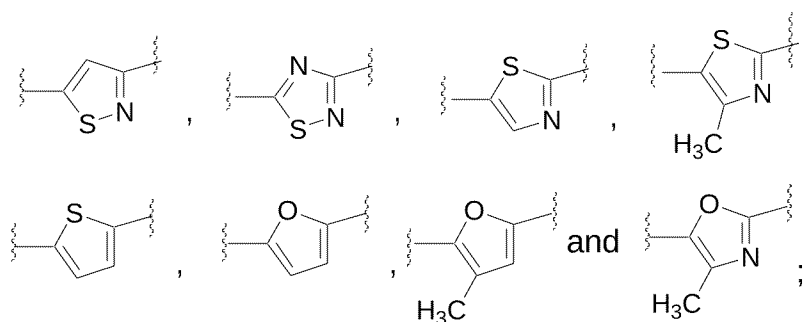
10 (qq) R_1 eller R_2 er CH_3 og R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ og Q er valgt fra gruppen som består av



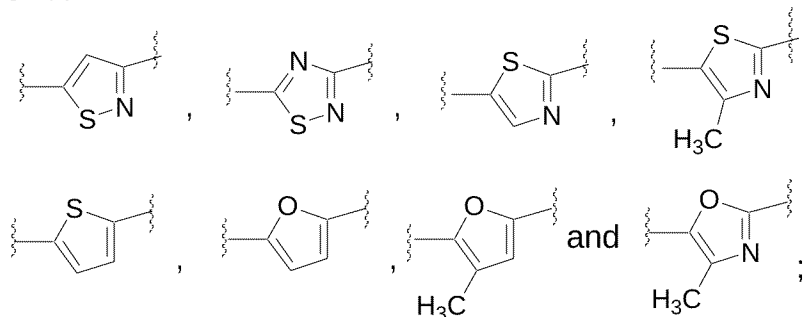
(rr) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



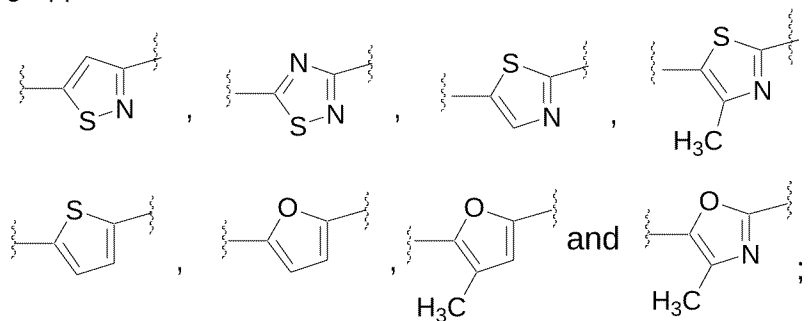
5 (ss) R_1 eller R_2 er H , R_4 er H , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



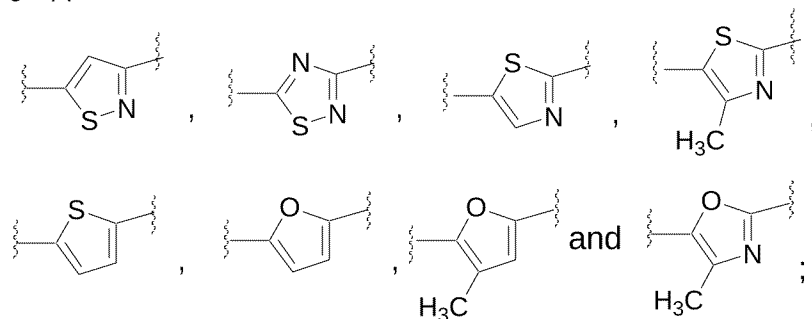
(tt) R_1 og R_2 er begge H , R_4 er H , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av

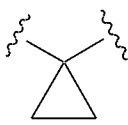


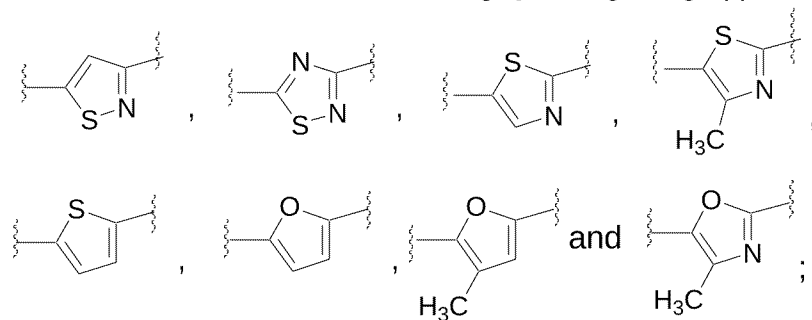
10 (uu) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



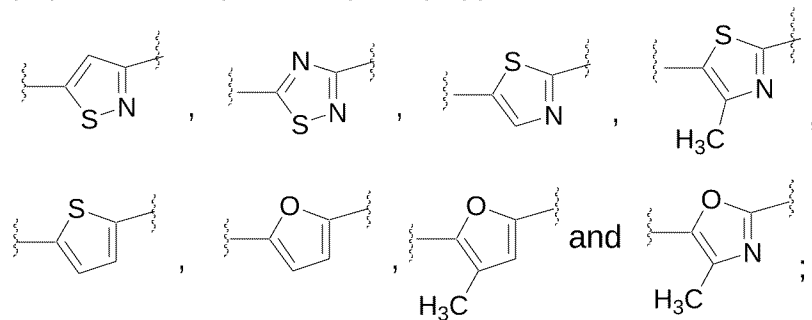
(vv) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



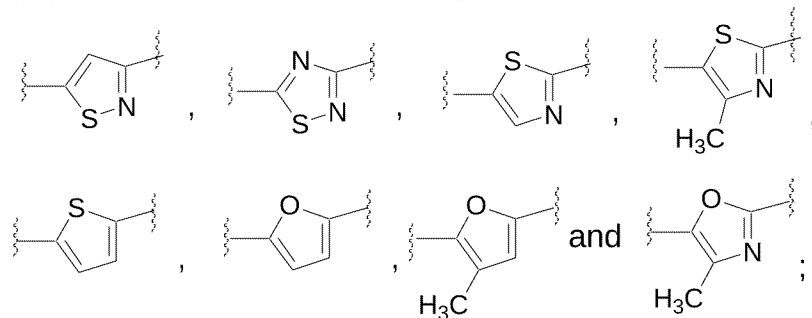
(ww) R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet danner sammen , R_4 er H, R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



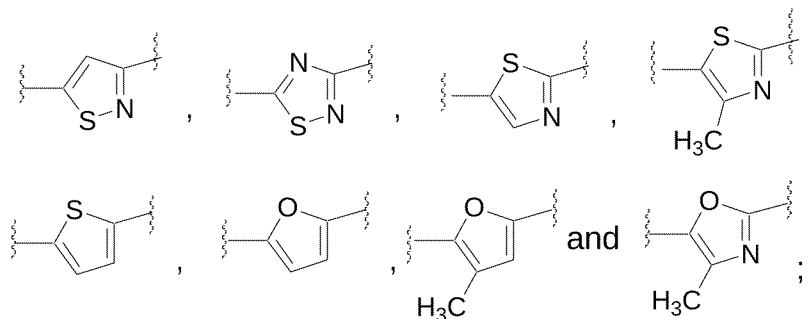
(xx) R_7 er CF_3 og Q er valgt fra gruppen som består av



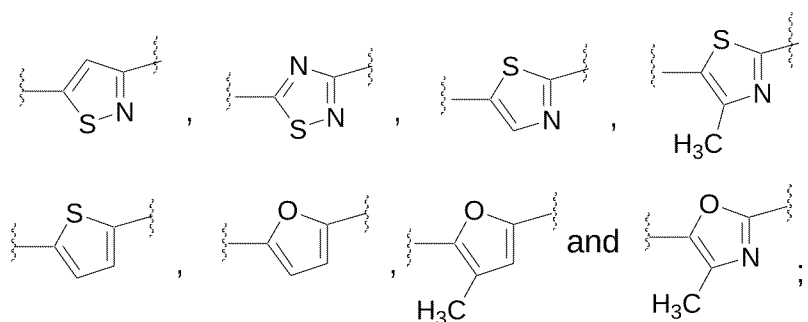
(yy) R_7 er Cl og Q er valgt fra gruppen som består av



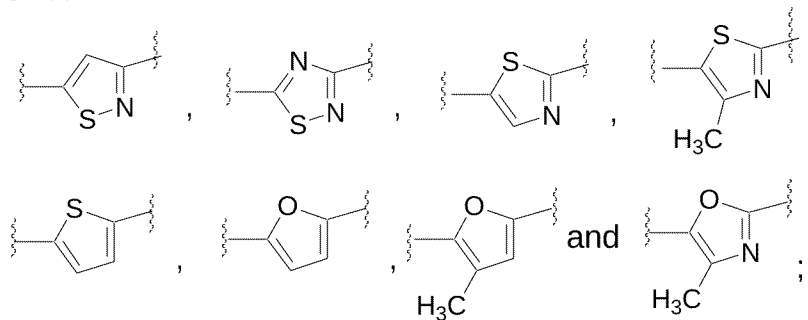
(zz) R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , R_4 er H eller CH_3 , og Q er valgt fra gruppen som består av



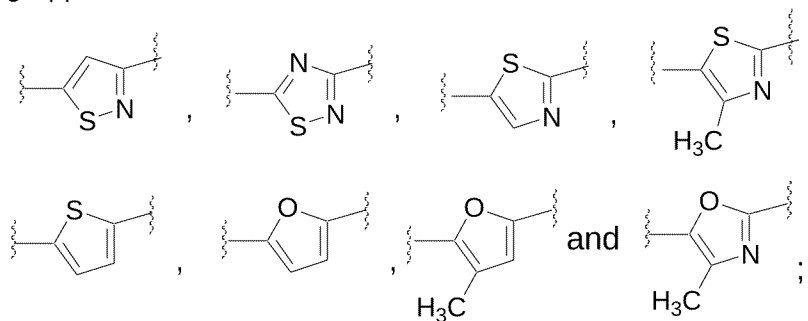
(aaa) R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , R_4 er H eller CH_3 , og Q er valgt fra gruppen som består av



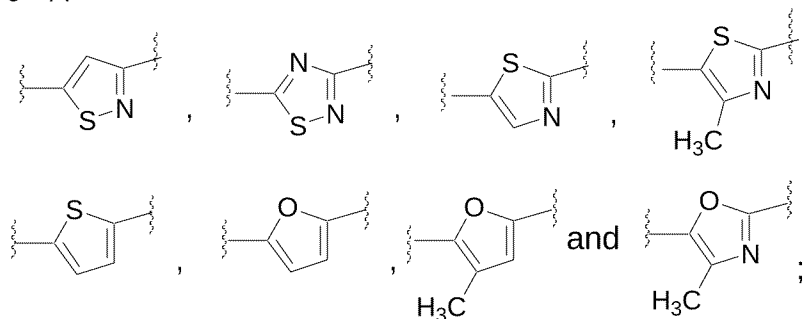
(bbb) R_1 eller R_2 er H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



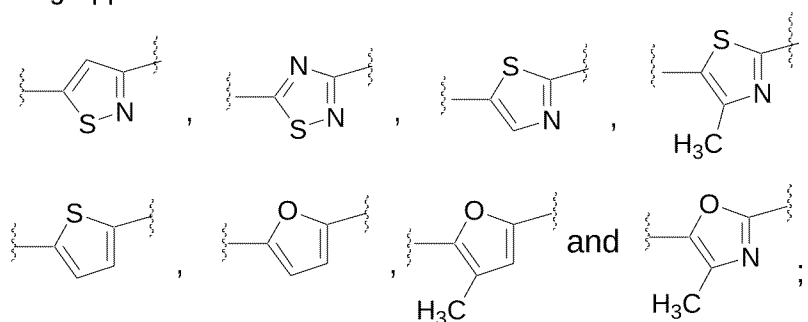
(ccc) R_1 og R_2 er begge H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-CH_2CH_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



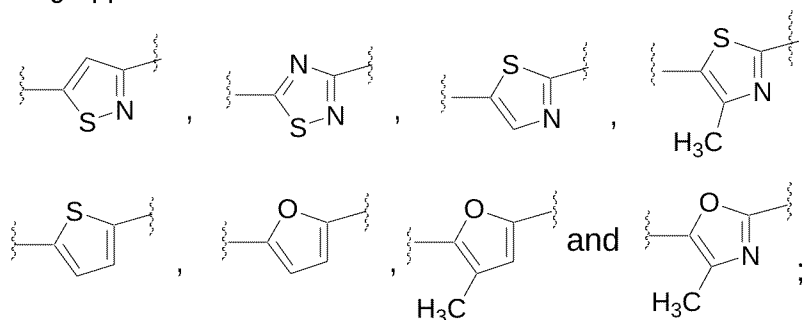
(ddd) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



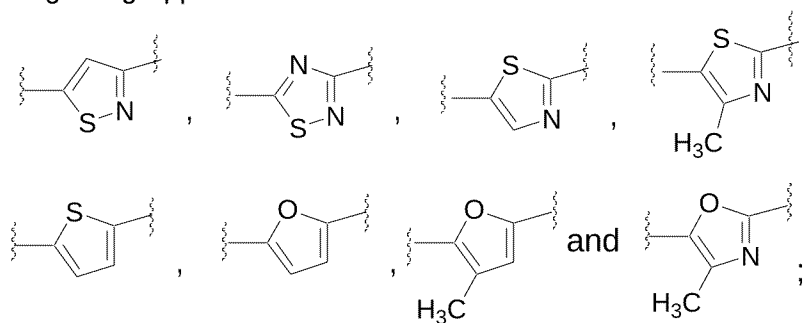
(eee) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



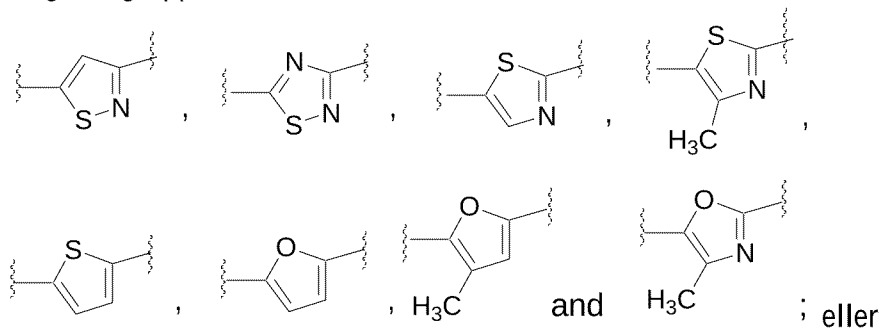
(fff) R_1 eller R_2 er H , R_4 er H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



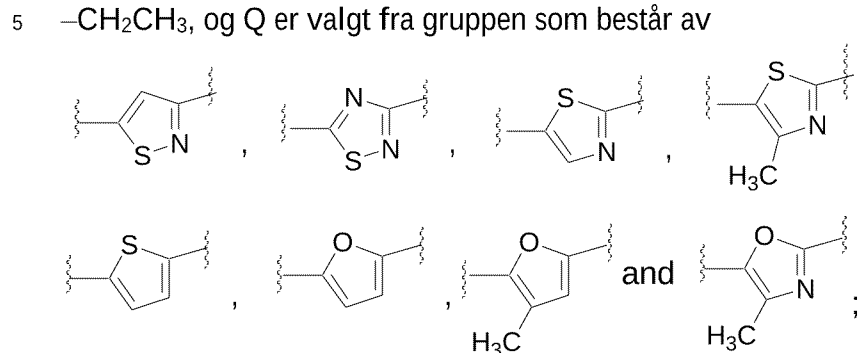
(ggg) R_1 og R_2 er begge H , R_4 er H , R_7 er CF_3 , R_5 er H , CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



(hhh) R_1 eller R_2 er CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av



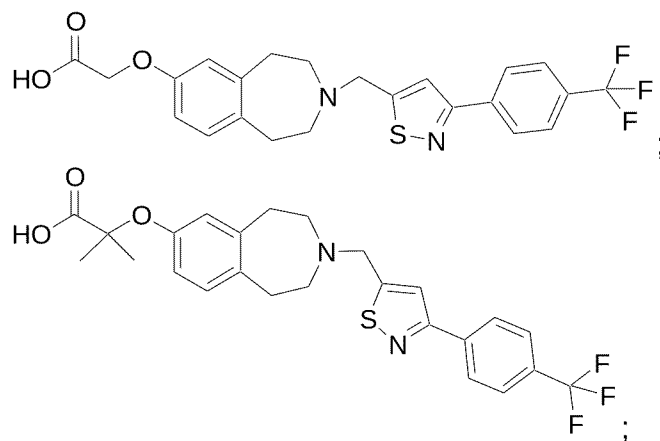
(iii) R_1 og R_2 er begge CH_3 , R_4 er H, R_7 er CF_3 , R_5 er H, CH_3 , eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, og Q er valgt fra gruppen som består av

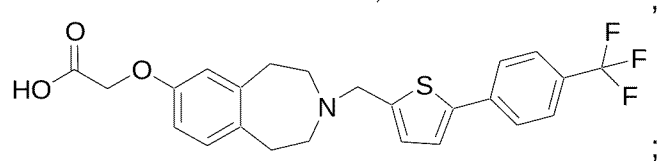
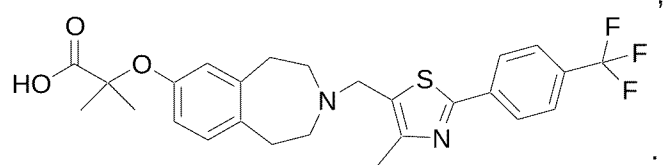
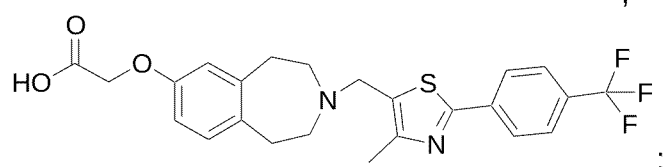
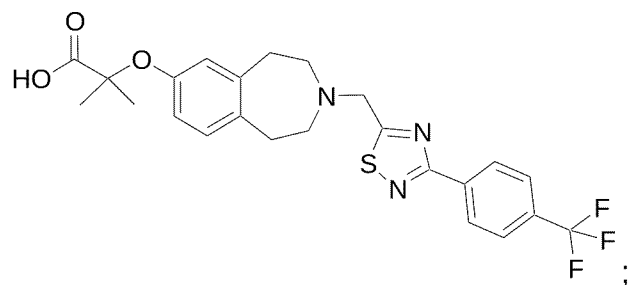
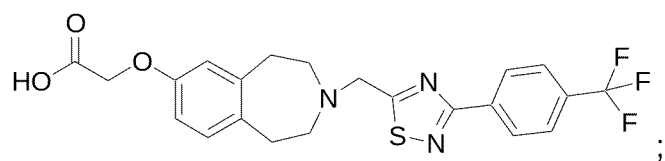


og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

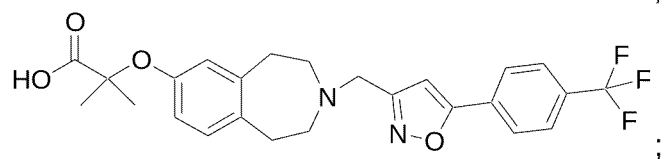
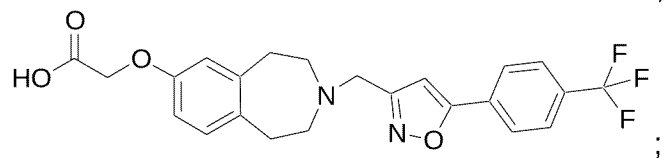
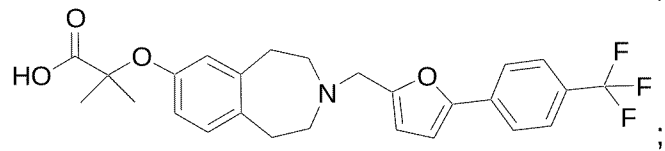
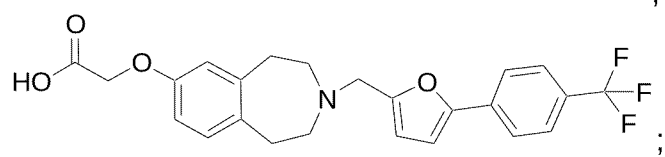
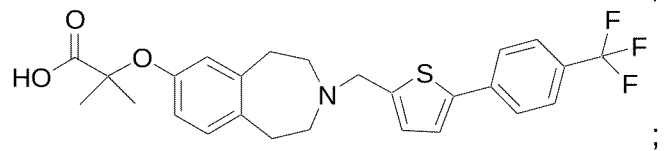
17.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen som består av

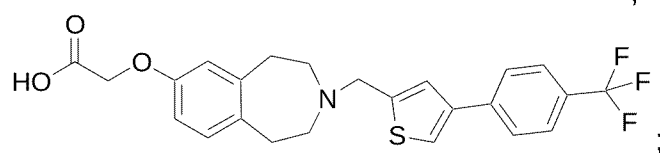
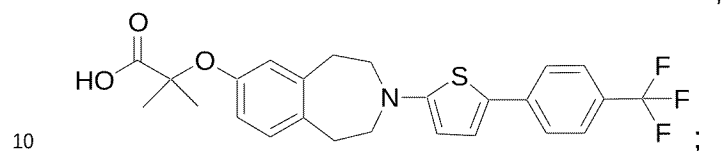
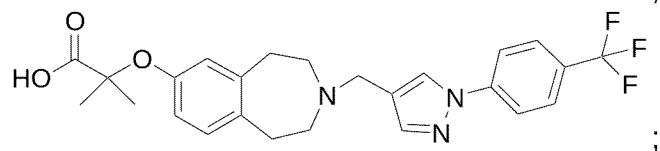
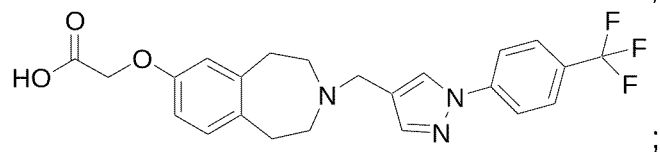
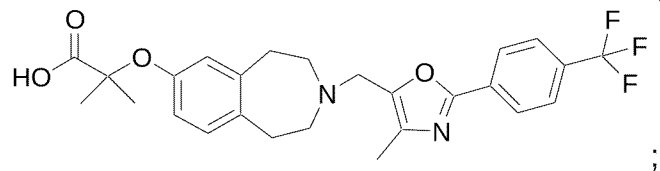
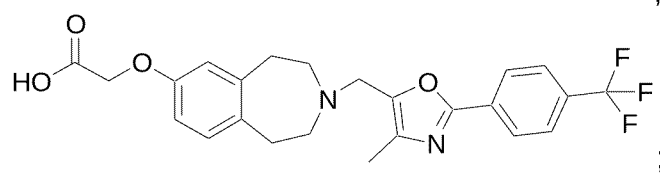
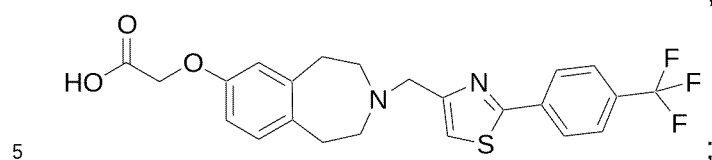
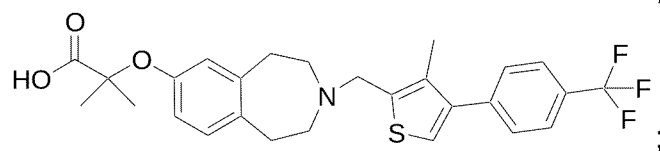
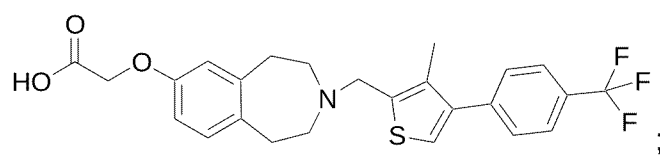
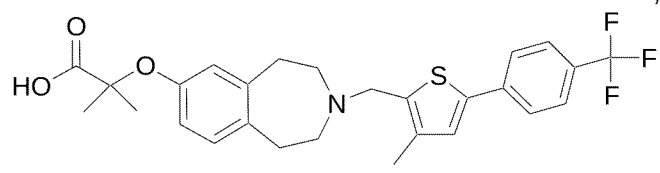
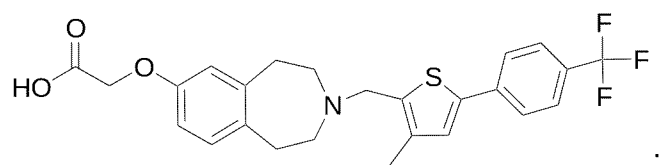


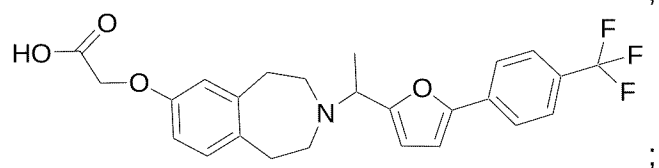
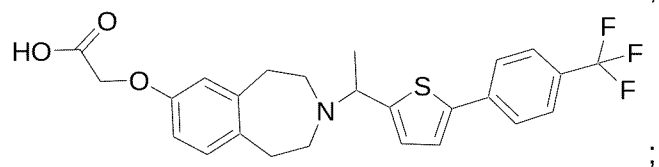
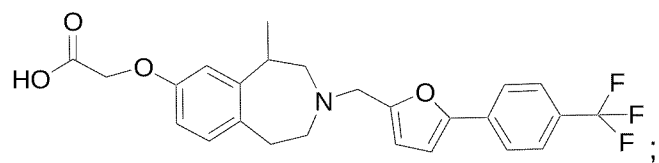
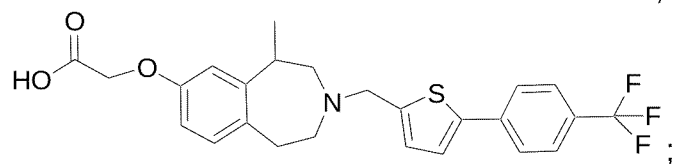
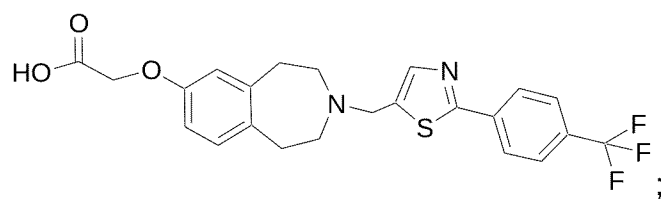


5

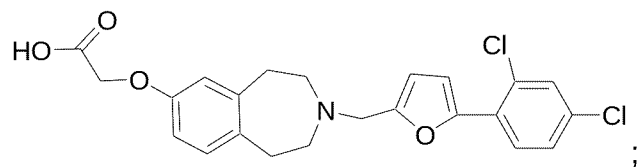
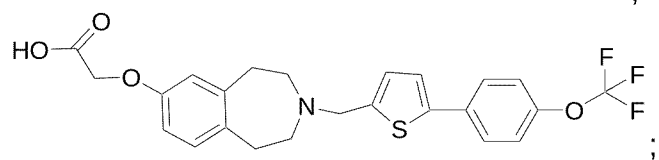
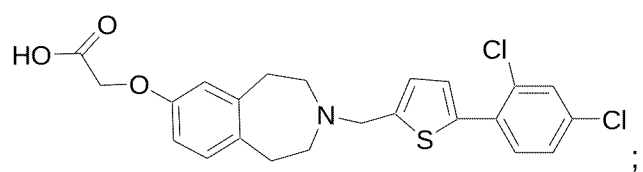
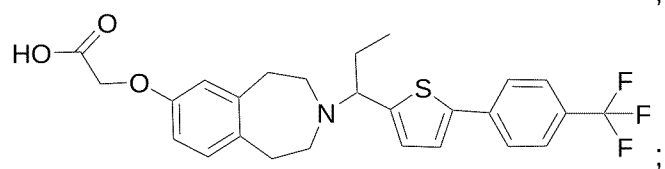
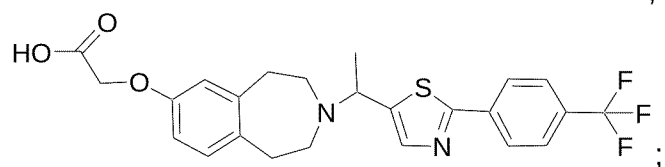


10

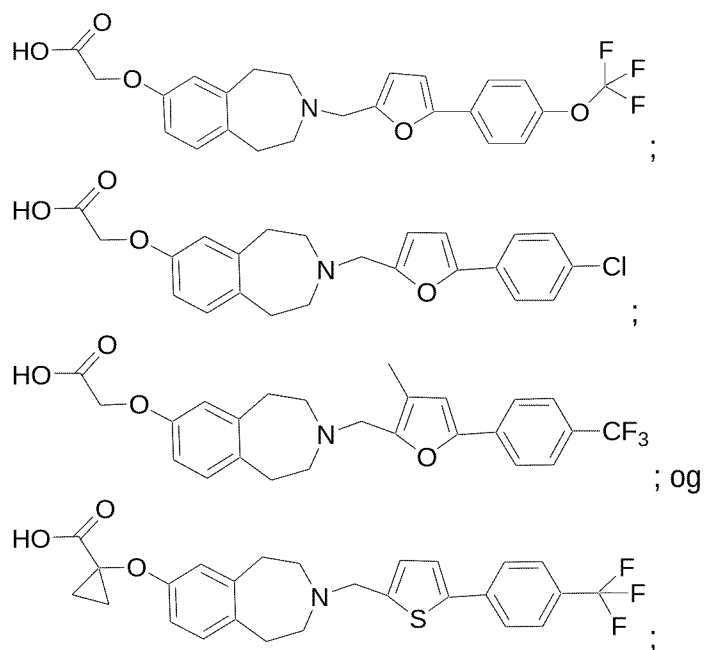




5



10

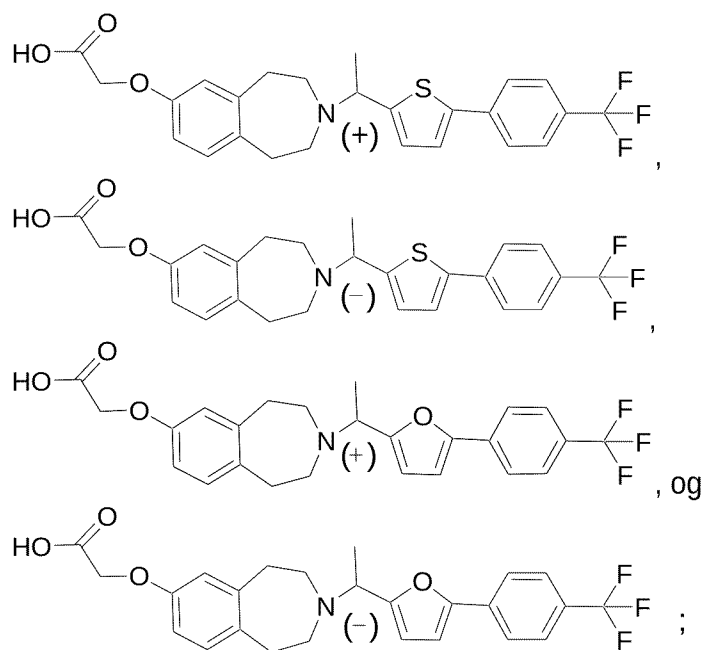


5

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

18.

- 10 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen som består av

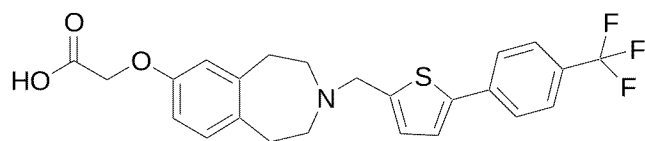


15

hvor i forbindelsen er i det vesentlige uten den korresponderende andre enantiomeren.

19.

- 5 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen



10

20.

- Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en forbindelse, salt eller solvat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 0 blandet sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller
15 fortynningsmiddel.

21.

- Forbindelse, salt eller solvat ifølge krav 1, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller hindring av en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av
20 diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose og fedme.

25

22.

Forbindelse ifølge krav 21, hvor forbindelsen administreres i en dose varierende fra ca. 0,1 mg til ca. 15000 mg.

30 23.

Forbindelse ifølge krav 21, hvor forbindelsen administreres i en dose varierende fra ca. 50 mg til ca. 1000 mg.

24.

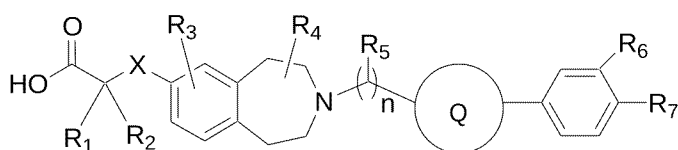
Forbindelse ifølge krav 21, hvor forbindelsen administreres i en dose varierende fra ca. 100 mg til ca. 1000 mg.

5 25.

Kit, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter i en eller flere beholdere en mengde av sammensetningen ifølge krav 1 effektiv til å behandle eller hindre en sykdom eller tilstand valgt fra gruppen som består av diabetes, nefropati, neuropati, retinopati, polycystisk eggstokksyndrom, hypertensjon, iskemi, slag, irritabel tarmforstyrrelse, inflammasjon, katarakt, kardiovaskulære sykdommer, 10 metabolisk X syndrom, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi (som inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet hyperlipidemi, og hypo-HDL-kolesterolemi), aterosklerose og fedme.

15 26.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d Formel (II)



Formel (II)

20 hvori:

X er en kovalent binding, O eller S;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

25 R₃ er H;

R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, heteroaryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;

30

R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

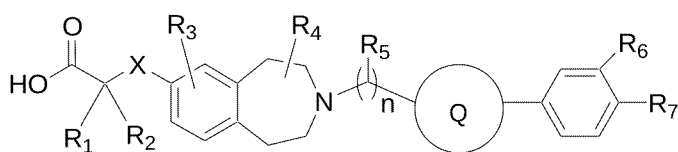
n er 1; og

Q er C₆₋₁₀aryl;

og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

5 27.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d Formel (III)



Formel (III)

10 hvori:

X er en kovalent binding, O eller S;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, C₁₋₈alkyl og substituert C₁₋₈alkyl eller R₁, R₂ og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C₃₋₇cykloalkyl;

15 R₃ er H;

R₄ og R₅ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cykloalkyloksy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, halo substituert C₁₋₄alkyl, amino substituert C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl substituert C₁₋₄alkyl, heteroaryl substituert C₁₋₄alkyl, cyano

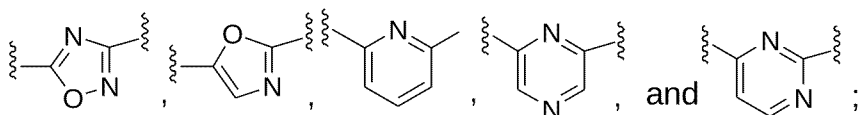
20 substituert C₁₋₄alkyl og hydroksy substituert C₁₋₄alkyl;

R₆ og R₇ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, halo, C₁₋₃alkyl, halo substituert C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy og halo substituert C₁₋₃alkoksy;

n er 1 eller 2; og

Q er valgt fra gruppen som består av

25

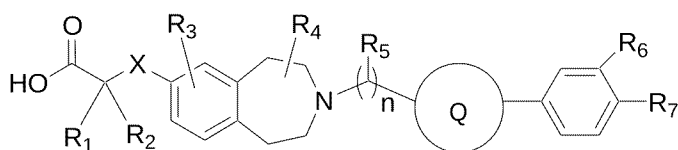


og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter deriv.

30

28.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d Formel (IV)



Formel (IV)

hvor:

X er en kovalent binding, O eller S;

- 5 R_1 og R_2 er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, C_{1-8} alkyl og substitueret C_{1-8} alkyl eller R_1 , R_2 og karbonatomet til hvilket de er bundet kan sammen danne C_{3-7} cykloalkyl;

R_3 er H;

R_4 og R_5 er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C_{1-8} alkyl,

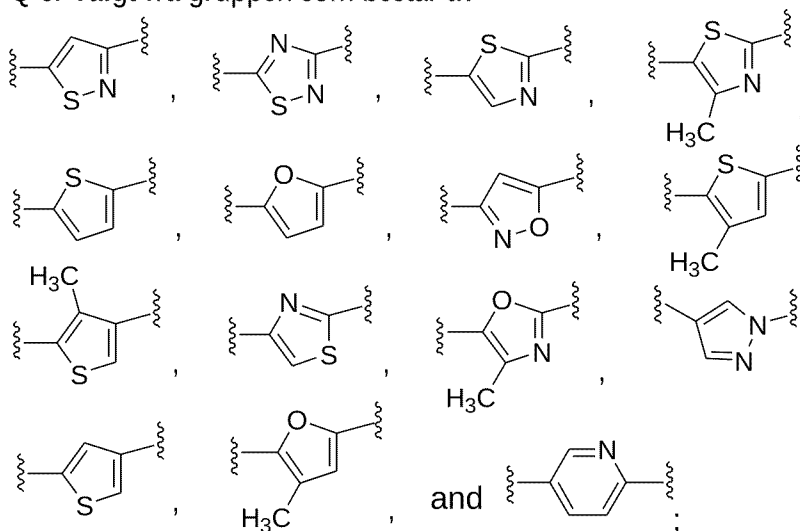
- 10 C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cykloalkyloksy- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, halo substitueret C_{1-4} alkyl, amino substitueret C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl substitueret C_{1-4} alkyl, cyano substitueret C_{1-4} alkyl og hydroksy substitueret C_{1-4} alkyl;

R_6 og R_7 er uafhængig valgt fra gruppen som består af H, halo, C_{1-3} alkyl, halo

- 15 substitueret C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy og halo substitueret C_{1-3} alkoxy;

n er 2; og

Q er valgt fra gruppen som består af



- 20 og enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, solvater eller farmasøytisk akseptable salter derav.

