



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 961 T2** 2008.08.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 242 426 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 961.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/32089**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 980 679.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/038332**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **31.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **31.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.08.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 491/048** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**167478 P**      **24.11.1999**      **US**

**177053 P**      **20.01.2000**      **US**

(73) Patentinhaber:

**MERCK & CO., INC., Rahway, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Abitz & Partner, 81677 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**TATA, James R., Rahway, NJ 07065-0907, US;**

**CHAPMAN, Kevin T., Rahway, NJ 07065-0907, US;**

**DUFFY, Joseph Leslie, Rahway, NJ 07065-0907, US; KEVIN, Nancy J., Rahway, NJ 07065-0907, US; CHENG, Yuan, Rahway, NJ 07065-0907, US; RANO, Thomas A., Rahway, NJ 07065-0907, US; ZHANG, Fengqi, Rahway, NJ 07065-0907, US; HUENING, Tracy, Rahway, NJ 07065-0907, US; KIRK, Brian Anthony, Rahway, NJ 07065-0907, US; LU, Zhijian, Rahway, NJ 07065-0907, US; RAGHAVAN, Subharekha, Rahway, NJ 07065-0907, US; FLEITZ, Fred J., Rahway, NJ 07065-0907, US; PETRILLO, Daniel E., Rahway, NJ 07065-0907, US; ARMSTRONG, Joseph D., Rahway, NJ 07065-0907, US; VARSOLONA, Richard J., Rahway, NJ 07065-0907, US; ASKIN, David, Rahway, NJ 07065-0907, US; HOERRNER, R. Scott, Rahway, NJ 07065-0907, US; PURICK, Robert, Rahway, NJ 07065-0907, US**

(54) Bezeichnung: **GAMMA-HYDROXY-2-(FLUORALKYLAMINOCARBONYL)-1-PIPERAZINPENTANAMIDE ALS HIV-PROTEASEHEMMER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft  $\gamma$ -Hydroxy-2-(fluoralkylaminocarbonyl)-1-piperazinpentanamid-Verbindungen, deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Synthese und deren Verwendung als HIV-Protease-Inhibitoren. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion und zur Behandlung von AIDS.

**[0002]** Innerhalb dieser Anmeldung wird auf verschiedene Publikationen Bezug genommen, um den Stand der Technik, der dieser Erfindung zugrunde liegt, vollständiger zu beschreiben. Die Offenbarungen dieser Druckschriften sind hiermit durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit für alle Zwecke aufgenommen.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0003]** Ein als humanes Immunschwächevirus (HIV) bezeichnetes Retrovirus ist der Krankheitserreger der komplexen Erkrankung, welche die progressive Zerstörung des Immunsystems (erworbenes Immundefektsyndrom; AIDS) und die Degenerierung des zentralen und peripheren Nervensystems umfasst. Dieses Virus war früher als LAV, HTLV-III oder ARV bekannt. Ein allgemeines Merkmal der Retrovirusreplikation ist die extensive posttranslationale Verarbeitung von Vorläufer-Polypeptiden durch eine viral codierte Protease zur Erzeugung reifer viraler Proteine, die für den Viruszusammenbau und die Virusfunktion erforderlich sind. Die Inhibierung dieser Verarbeitung verhindert die Produktion von normalerweise infektiösem Virus. Zum Beispiel zeigten Kohl et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. 1988, 85: 4686, dass die genetische Deaktivierung der HIV-codierten Protease zur Erzeugung unreifer nichtinfektioser Virusteilchen führt. Diese Ergebnisse zeigten, dass die Inhibierung der HIV-Protease ein geeignetes Verfahren zur Behandlung von AIDS und zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion ist.

**[0004]** Die Nucleotid-Sequenzierung von HIV zeigt die Anwesenheit eines Polymerasegens in einem offenen Leserahmen [Ratner et al., Nature 1985, 313: 277]. Die Aminosäuresequenzhomologie liefert den Beweis, dass die Polymerasesequenz reverse Transkriptase, eine Endonuklease und eine HIV-Protease codiert [Toh et al., EMBO J. 1985, 4: 1267; Power et al., Science 1986, 231: 1567; Pearl et al., Nature 1987, 329: 351].

**[0005]** Mehrere HIV-Protease-Inhibitoren befinden sich derzeit in der klinischen Anwendung zur Behandlung von AIDS und HIV-Infektion, einschließlich Indinavir (siehe US 5413999), Nelfinavir (US 5484926), Saquinavir (US 5196438) und Ritonavir (US 5484801). Jeder dieser Protease-Inhibitoren ist ein peptidomimetischer kompetitiver Inhibitor der viralen Protease, welche die Spaltung des HIV-gag-pol-Polypeptid-Vorläufers verhindert. Zum Beispiel erwies sich Indinavir als hochwirksam zur Verringerung der HIV-Viruslast und zur Erhöhung der Anzahl von CD4-Zellen in HIV-infizierten Patienten, wenn es in Kombination mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren verwendet wird. Siehe zum Beispiel Hammer et al., New England J. Med. 1997, 337: 725-733, und Gulick et al., New England J. Med. 1997, 337: 734-739.

**[0006]** Ein schwerwiegendes und fortwährendes Problem bei der Behandlung von AIDS war die Fähigkeit des HIV-Virus, eine Resistenz gegen die zur Behandlung der Erkrankung eingesetzten therapeutischen Mittel auszubilden. Eine Resistenz gegen HIV-1-Protease-Inhibitoren wurde mit 25 oder mehr Aminosäuresubstitutionen sowohl in der Protease als auch an den Spaltungsstellen in Verbindung gebracht. Viele dieser Virusvarianten sind gegen sämtliche derzeit in der klinischen Anwendung befindlichen HIV-Protease-Inhibitoren resistent. Siehe Condra et al., Drug Resistance Updates 1998, 1: 1-7; Condra et al., Nature 1995, 374: 569-571; Condra et al., J. Virol. 1996, 70: 8270-8276; Patrick et al., Antiviral Ther. 1996, Suppl. 1: 17-18; und Tisdale et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39: 1704-1710.

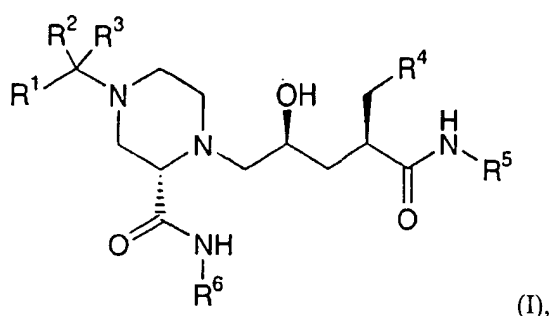
**[0007]** Versuche, dieses Resistenzproblem durch eine "Rettungstherapie" anzugehen, die aus hohen Dosen von mehreren Protease-Inhibitoren besteht, waren nur bedingt erfolgreich, da mit diesen Protease-Inhibitoren ein hohes Maß an Kreuzresistenz und Toxizitäten einhergeht. Demnach bleibt ein Bedarf an neuen Protease-Inhibitoren mit einer verbesserten Wirksamkeit gegen die Virusvarianten.

**[0008]** Die WO-A-9426717 (Merck & Co., Inc.) offenbart Pentanamidderivate als HIV-Protease-Inhibitoren. Die US-B-5455351 (Abbott Laboratories) offenbart Piperazinderivate als HIV-Protease-Inhibitoren. Die WO-A-9933795 (Vertex Pharmaceuticals Inc.) offenbart Prodrugs von HIV-Aspartylprotease-Inhibitoren. Die WO-A-9854178 (Merck & Co., Inc.) offenbart das Sulfatsalz eines speziellen HIV-Protease-Inhibitors mit verbesserter oraler Absorption und Bioverfügbarkeit.

**[0009]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Protease-Inhibitoren, die wesentlich wirksamer gegen HIV-Virusmutanten sind als die bekannten Protease-Inhibitoren.

# ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0010]** Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Gruppe von  $\gamma$ -Hydroxy-2-(fluoralkylaminocarbonyl)-1-piperazinpentanamid-Verbindungen zur Verfügung, die wirksame Inhibitoren von HIV-Protease, einschließlich Mutationsformen davon, die gegen bekannte Proteaseinhibitoren resistent sind, sind. Diese Verbindungen eignen sich zur Inhibierung von HIV-Protease, zur Prävention einer HIV-Infektion, zur Behandlung einer HIV-Infektion und zur Behandlung von AIDS und/oder ARC, wenn sie als Verbindungen oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Hydrate davon (falls zutreffend), gegebenenfalls als Bestandteile pharmazeutischer Zusammensetzungen und gegebenenfalls in Kombination mit anderen antiviralen Mitteln, Antiinfektiva, Immunmodulatoren, Antibiotika oder Impfstoffen eingesetzt werden. Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I):



wobei

$R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (e)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (g) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (h)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (i) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (j) S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),
- (k) Heterocyclus oder

(l) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl) und  $NR^aR^b$ , ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $NR^aR^b$ ,
- (e)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (g)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (h) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (i)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (j) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (k) S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),
- (l) Phenyl,

(m) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),

(l) Heterocyclus oder

(m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, ist,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl bilden,

R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Heteroaryl ist und jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Aryl ist,

R<sup>5</sup> Carbocyclus, substituiertes Carbocyclus, Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Carbocyclus oder substituiertem Heterocyclus unabhängig Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist,

R<sup>6</sup> fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und

R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind oder R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Azacycloalkyl bilden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung enthalten, und Verfahren zur Herstellung solcher pharmazeutischer Zusammensetzungen. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner Verfahren zur Behandlung von AIDS, Verfahren zur Prävention einer HIV-Infektion und Verfahren zur Behandlung einer HIV-Infektion. Die vorliegende Erfindung umfasst auch Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung und Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die sich zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen.

**[0012]** Diese und andere Ausführungsformen, Aspekte und Merkmale der vorliegenden Erfindung sind entweder näher beschrieben in oder werden offensichtlich sein aus der nachfolgenden Beschreibung, den nachfolgenden Beispielen und den anhängenden Ansprüchen.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** Die vorliegende Erfindung umfasst die Verbindungen der obigen Formel (I). Diese Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind HIV-Protease-Inhibitoren.

**[0014]** Eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (e) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,
- (f) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,
- (g) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (h) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- (i) Heterocyclus oder

(j) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- (e) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (f) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,
- (g) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,

(h) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

(j) Phenyl,

(k) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

(l) Heterocyclus oder

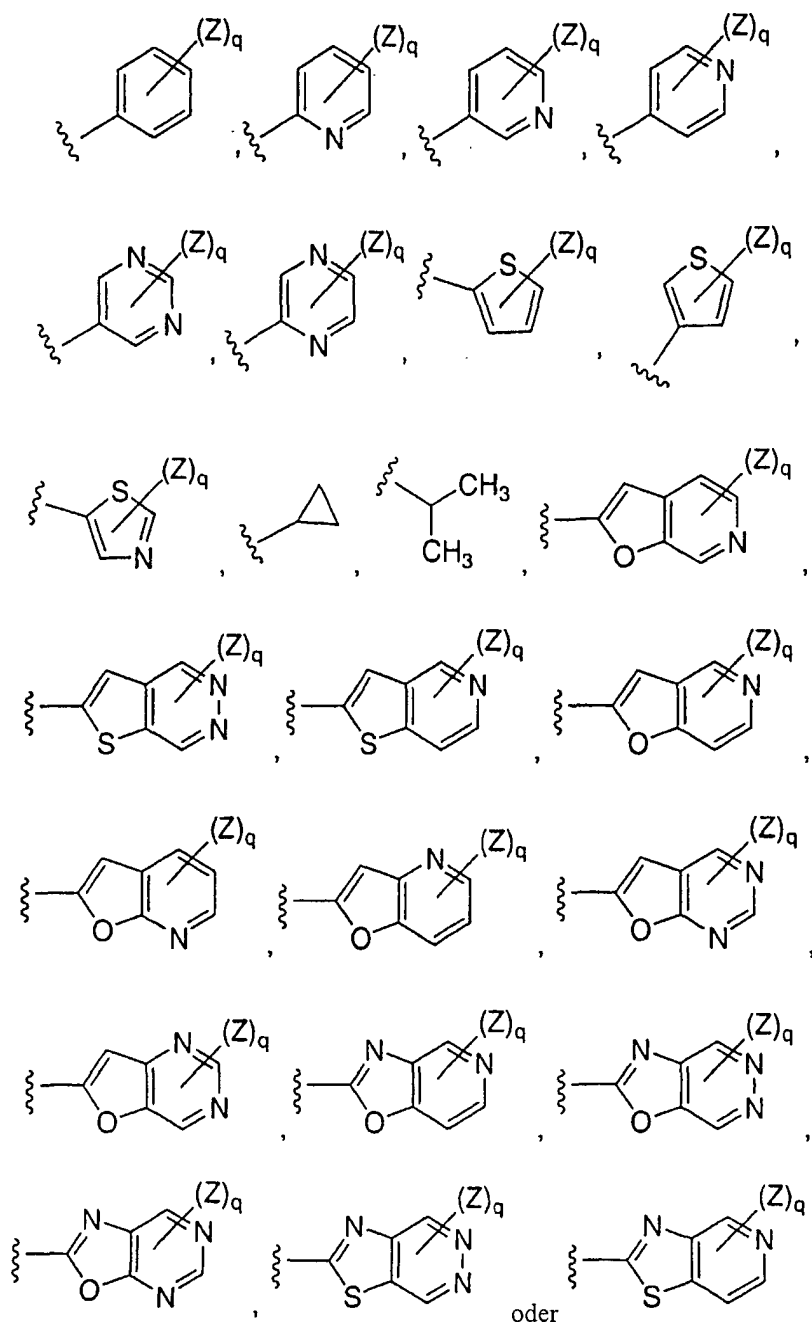
(m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, ist,

und alle anderen Variablen wie ursprünglich oben definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0015]** Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Thiazolyl, Pyridofuranyl, Pyrimidofuranyl, Pyridothienyl, Pyridazothienyl, Pyridooxazolyl, Pyridazooxazolyl, Pyrimidooxazolyl, Pyridothiazolyl und Pyridazothiazolyl, und wobei jeder der Substituenten an substituiertem Phenyl oder substituiertem Heteroaryl unabhängig Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist, und alle anderen Variablen wie ursprünglich oben definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0016]** Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Thiophenyl, und wobei jeder der Substituenten an substituiertem Phenyl oder substituiertem Heteroaryl unabhängig Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist, und alle anderen Variablen wie in der ersten Ausführungsform definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0017]** Eine erste Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>4</sup>



ist,

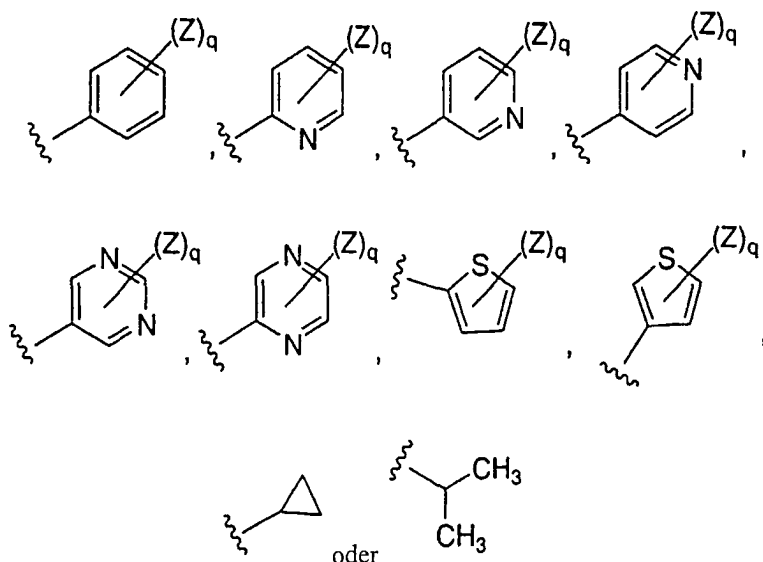
jedes Z unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist und

q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist

und alle anderen Variablen wie in der zweiten Ausführungsform definiert sind,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

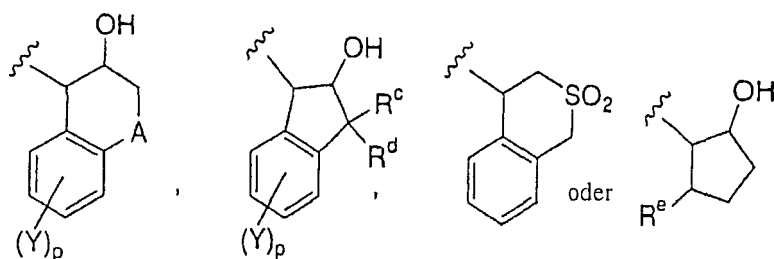
**[0018]** Eine zweite Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^4$



ist,  
jedes Z unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist,  
q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist  
und alle anderen Variablen wie in der dritten Ausführungsform definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

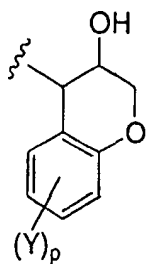
**[0019]** Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^5$  Carbocyclus, substituierter Carbocyclus, Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist, wobei der Carbocyclus Cyclopentyl, Indanyl oder Tetralin ist und der Heterocyclus Chroman, Thiochroman oder Dioxisothi-chroman ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Carbocyclus oder substituiertem Heterocyclus unabhängig Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist, und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeinem der vorhergehenden Ausführungsformen oder Klassen definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0020]** Eine dritte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^5$

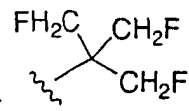
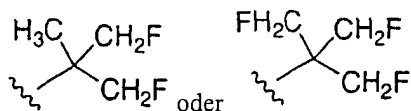
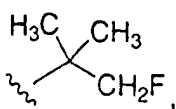
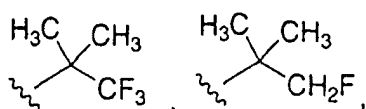
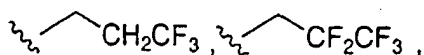
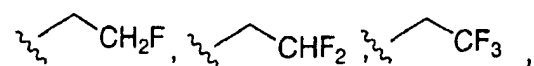


ist,  
wobei  
A  $CR^cR^d$ , O oder S ist,  
jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist,  $R^c$  und  $R^d$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind oder  $R^c$  und  $R^d$  zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bilden,  
 $R^e$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Phenyl ist,  
p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,  
und alle anderen Variablen wie in der vierten Ausführungsform definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0021]** In einem bevorzugten Aspekt der dritten Klasse der vorliegenden Erfindung ist  $R^5$



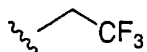
**[0022]** Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^6$



ist

und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeiner der vorhergehenden Ausführungsformen oder Klassen definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0023]** Bei einem bevorzugten Aspekt der fünften Ausführungsform ist  $R^6$



**[0024]** Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl (i) ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring, der aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, oder (ii) ein 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, wobei wenigstens einer der Ringe in dem bicyclischen System ein aromatischer Ring ist, ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

(a) Halogen,

(b) Cyano,

(c) Hydroxy,

(d)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

(e)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,

(f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,

(g) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

(h)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

(i) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

(j) S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),

(k) Heterocyclus oder

(l) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl) und  $NR^aR^b$ , ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

(a) Halogen,

(b) Cyano,

(c) Hydroxy,



- (d)  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,
- (e)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
- (f)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,
- (g)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ ,
- (h) fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
- (i)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,
- (j) fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,
- (k)  $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$ ,
- (l) Phenyl,
- (m) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  und  $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$ ,
- (l) Heterocyclus oder
- (m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl)}$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, ist,

und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeiner der vorhergehenden Ausführungsformen oder Klassen definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0025]** Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $\text{R}^1$   $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ , Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl (i) ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring, der aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, oder (ii) ein 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, wobei wenigstens einer der Ringe in dem bicyclischen System ein aromatischer Ring ist, ist, wobei

- (i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
  - (e)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,
  - (f)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ ,
  - (g) fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
  - (h)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,
  - (i) Heterocyclus oder
  - (j) Heterocyclus, der mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  und  $\text{NR}^a\text{R}^b$ , substituiert ist,
- (ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d)  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,
  - (e)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
  - (f)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,
  - (g)  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ ,
  - (h) fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,
  - (i)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,
  - (j) Phenyl,
  - (k) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,
  - (l) Heterocyclus oder
  - (m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  und  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,

und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeiner der vorhergehenden Ausführungs-

formen oder Klassen definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0026]** Eine vierte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl Pyridyl, Methylendioxyphenyl, Furanyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Azabenzothiazolyl, Azabenzoxazolyl, Azabenzofuranyl, Azabenzothiofuranyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Indazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiophenyl oder Thienothiophenyl ist, und wobei

- (i) jeder der Substituenten an substituiertem Phenyl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d)  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,
  - (e) fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,
  - (f)  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,
  - (g) fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,
  - (h) S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl),
  - (i) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder
  - (j) substituiertes Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (i) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl) und  $NR^aR^b$ , und
- (ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d)  $NR^aR^b$ , wenn und nur wenn Heteroaryl Pyridyl ist,
  - (e)  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,
  - (f) fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,
  - (g)  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,
  - (h) fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,
  - (i) S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl),
  - (j) Phenyl,
  - (k) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl),
  - (l) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S,
  - (m) substituiertes Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (l) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl),  $NR^aR^b$ , Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl,

und alle anderen Variablen wie in der sechsten Ausführungsform definiert sind,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

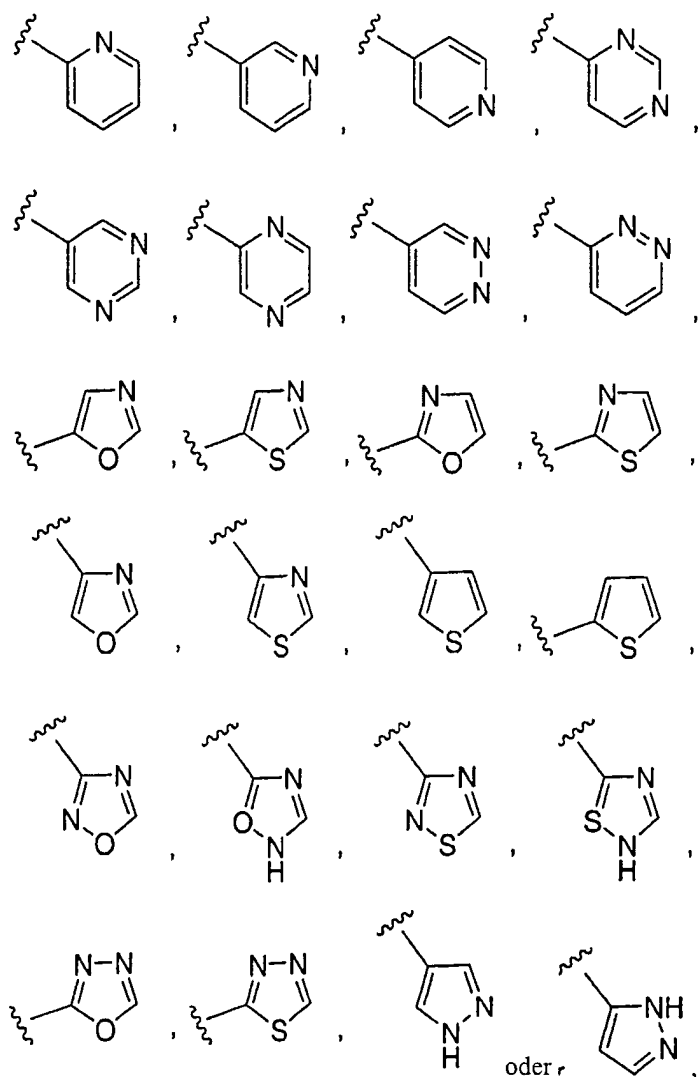
**[0027]** Eine fünfte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl Pyridyl, Methylendioxyphenyl, Furanyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Azabenzothiazolyl, Azabenzoxazolyl, Azabenzofuranyl, Azabenzothiofuranyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Indazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiophenyl oder Thienothiophenyl ist, und wobei

- (i) jeder der Substituenten an substituiertem Phenyl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d)  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

- (e) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- (f) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,
- (g) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder
- (h) substituierter Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (g) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, und
- (ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig
  - (a) Halogen,
  - (b) Cyano,
  - (c) Hydroxy,
  - (d) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, wenn und nur wenn Heteroaryl Pyridyl ist,
  - (e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
  - (f) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
  - (g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,
  - (h) Phenyl,
  - (i) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,
  - (j) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S,
  - (k) substituierter Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (j) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

und alle anderen Variablen wie in der siebten Ausführungsform definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

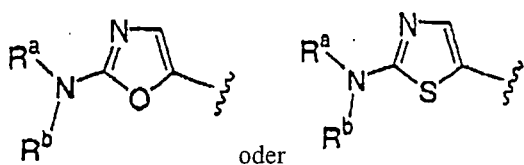
**[0028]** Bei einem bevorzugten Aspekt der vierten Klasse sind die Heterocyclus in (i)(i) und in (ii)(I) jeweils unabhängig



und wobei

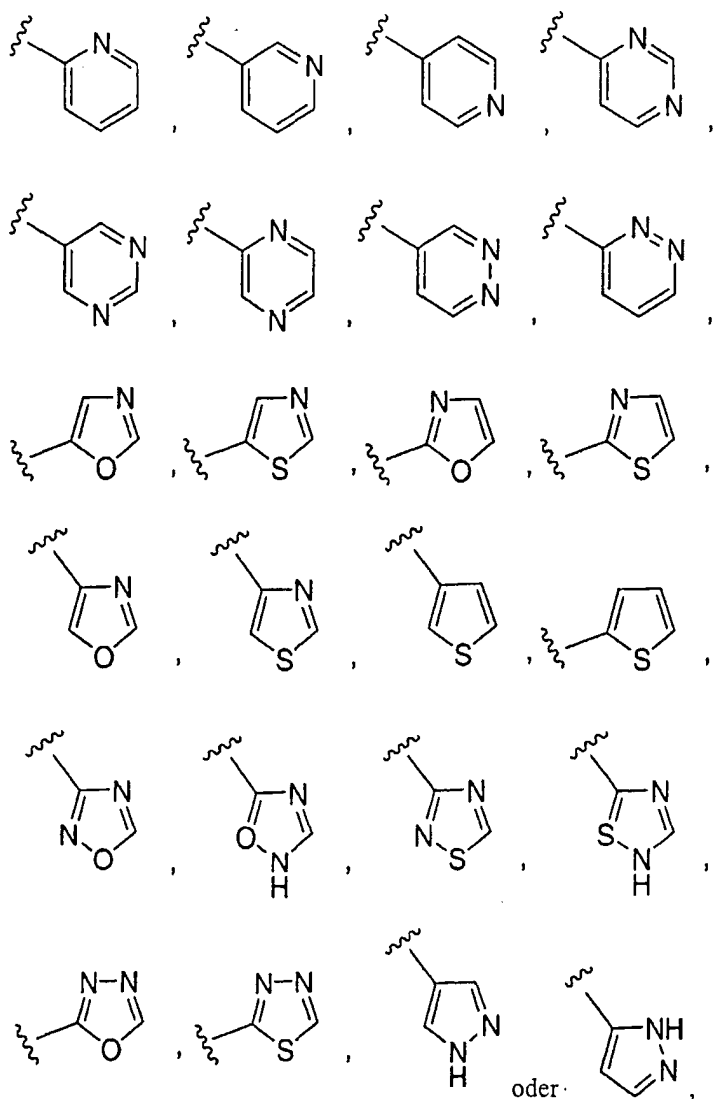
substituierter Heterocyclus in (i)(j) ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), und

substituierter Heterocyclus in (ii)(m) ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, oder



ist.

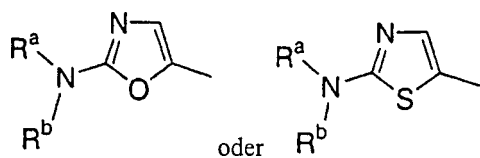
**[0029]** Bei einem bevorzugten Aspekt der fünften Klasse sind die Heterocyclus in (i)(g) und in (ii)(j) jeweils unabhängig



und wobei

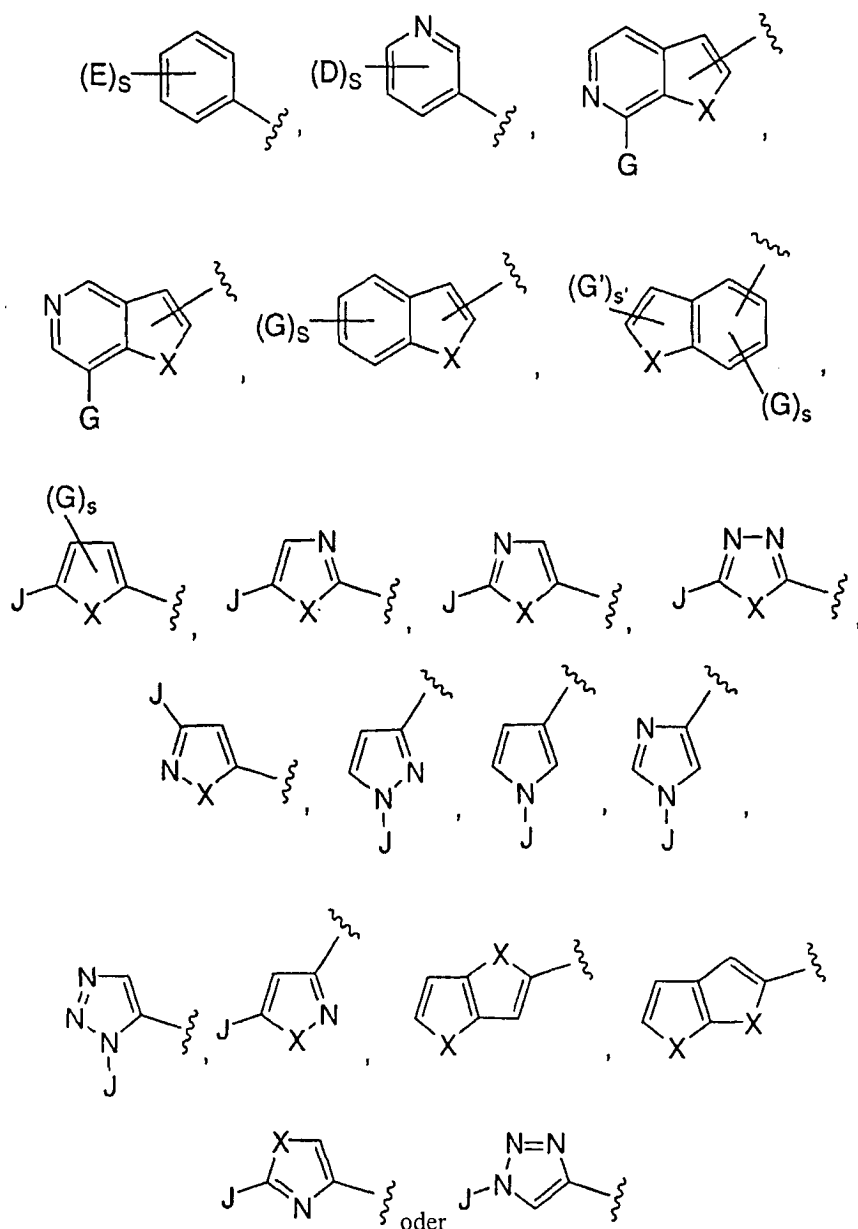
substituierter Heterocycclus in (i)(h) ein wie oben definierter Heterocycclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, und

substituierter Heterocycclus in (ii)(k) ein wie oben definierter Heterocycclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, oder



ist.

**[0030]** Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>1</sup>



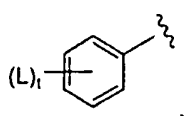
ist,

jedes D unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$ , Phenyl, substituiertes Phenyl, Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist, wobei substituiertes Phenyl Phenyl mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$  ist und wobei substituiertes Heterocyclus Heterocyclus mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$  und  $\text{S-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$ , ist,

jedes E unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

G und G' jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ ,

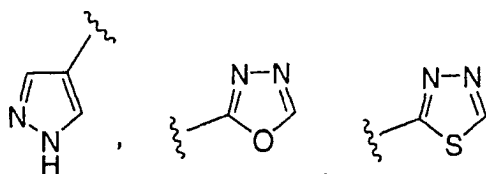
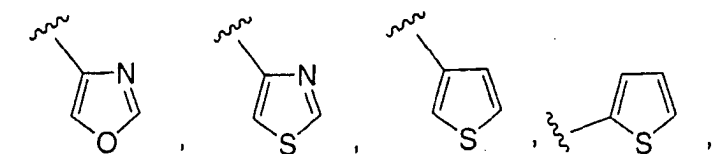
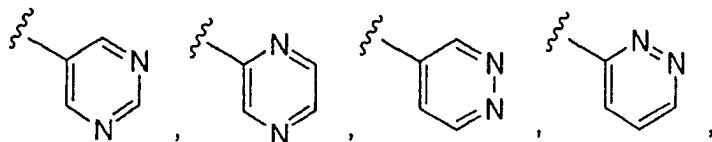
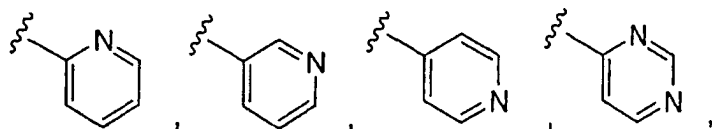
J



Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

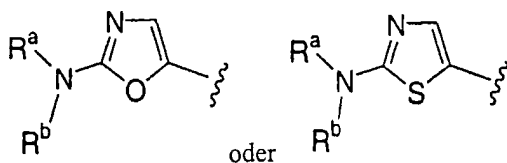
jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ , fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$  ist,

X O oder S ist,  
Heterocyclus in jedem D, E und J unabhängig



oder

ist,  
substituierter Heterocyclus in jedem E und J unabhängig Heterocyclus wie oben definiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, ist oder



oder

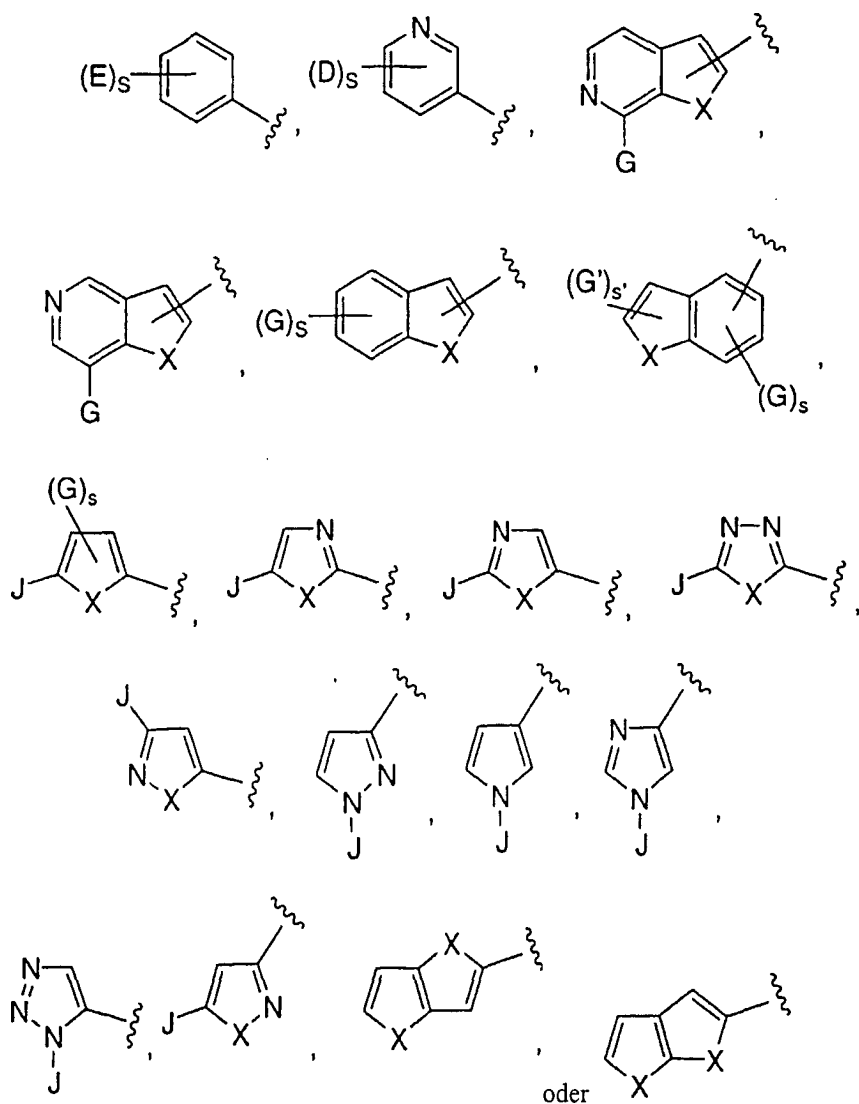
ist, und

s, s' und t jeweils unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 2 sind

und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeiner der vorhergehenden Ausführungsformen oder Klassen definiert sind,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0031]** Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R<sup>1</sup>



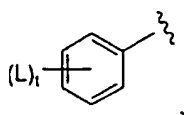
ist,

jedes D unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , Phenyl, substituiertes Phenyl, Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist, wobei substituiertes Phenyl Phenyl mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$  ist und wobei substituiertes Heterocyclus Heterocyclus mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , ist,

jedes E unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

G und G' jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ , fluoriertem  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ ,

J



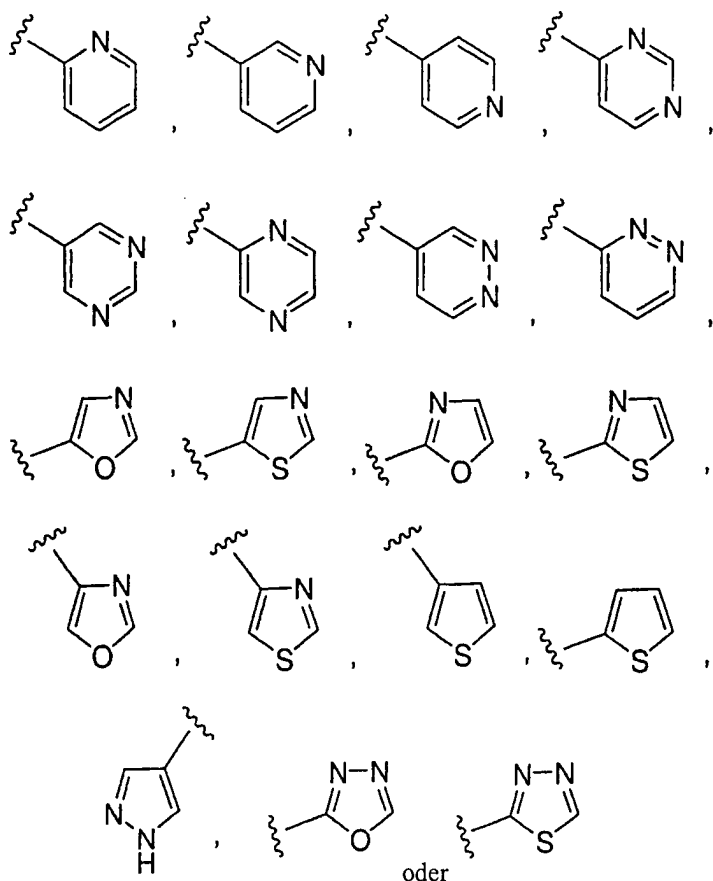
Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ , fluoriertes  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$  ist,

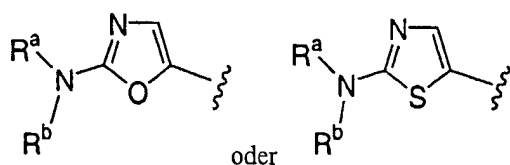
X O oder S ist,

Heterocyclus in jedem D, E und J unabhängig



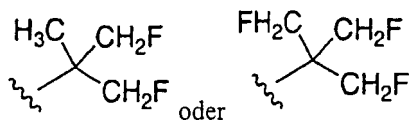
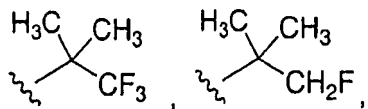
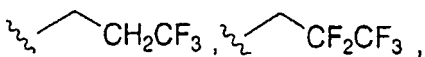
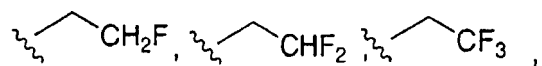


ist,  
 substituierter Heterocyclus in jedem E und J unabhängig Heterocyclus wie oben definiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 ist oder



ist,  
 s, s' und t jeweils unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 2 sind  
 und alle anderen Variablen wie ursprünglich definiert oder wie in irgendeiner der vorhergehenden Ausführungsformen oder Klassen definiert sind,  
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

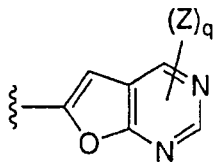
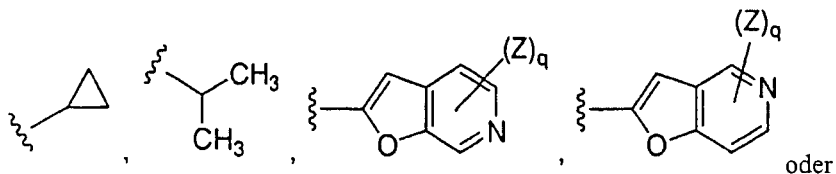
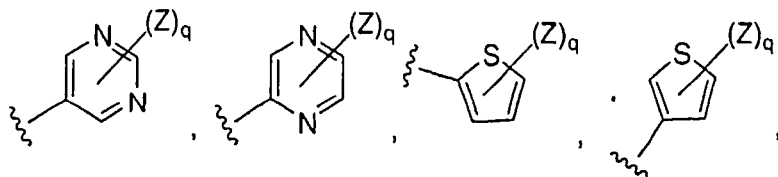
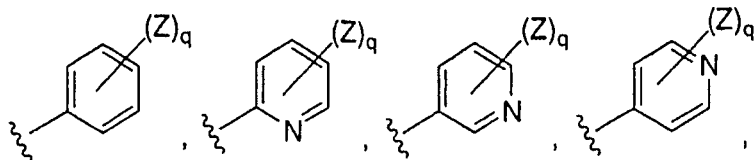
**[0032]** Eine sechste Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I),  
 wobei  
 R<sup>6</sup>



ist

und alle anderen Variablen wie in der achten oder der neunten Ausführungsform definiert sind.

**[0033]** Eine siebte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^4$



ist,

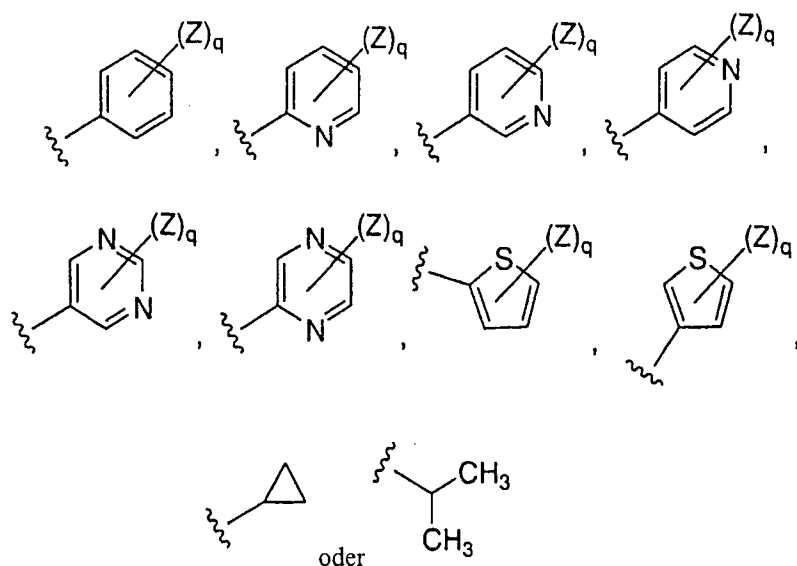
jedes Z unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist,

$q$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist

und alle anderen Variablen wie in der sechsten Klasse definiert sind,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0034]** Eine achte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^4$



ist, wobei

jedes  $Z$  unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist,

$q$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist

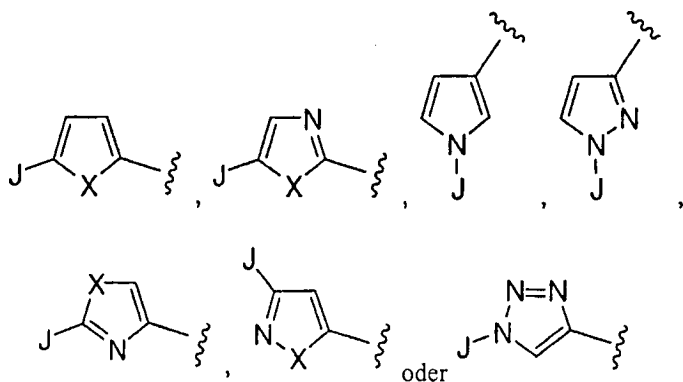
und alle anderen Variablen wie in der sechsten Klasse definiert sind,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0035]** Eine neunte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I),

wobei

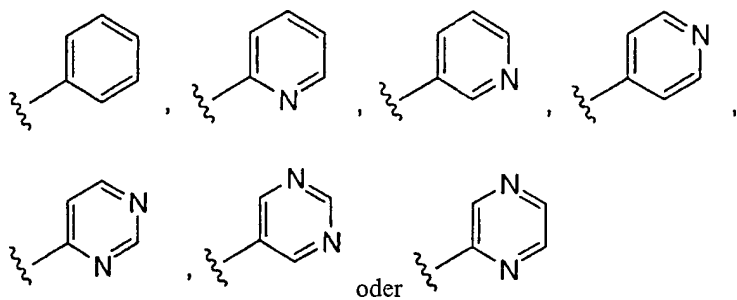
$R^1$



ist,

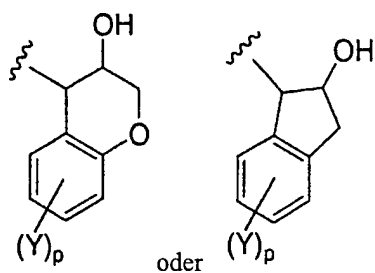
$R^2$  und  $R^3$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bilden,

$R^4$

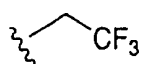


ist,

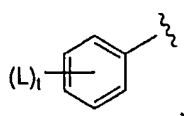
$R^5$



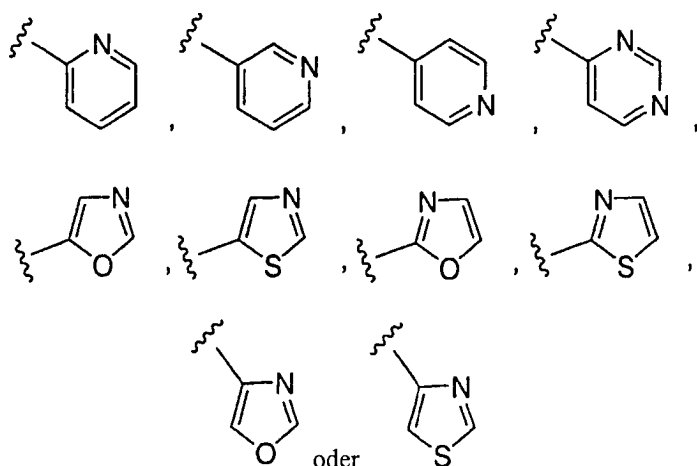
ist,  
R<sup>6</sup>



ist,  
J



Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist,  
Heterocyclus



ist,

substituierter Heterocyclus wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Thiazolyl und Oxazolyl,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist,

X O oder S ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist,

p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und

t eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

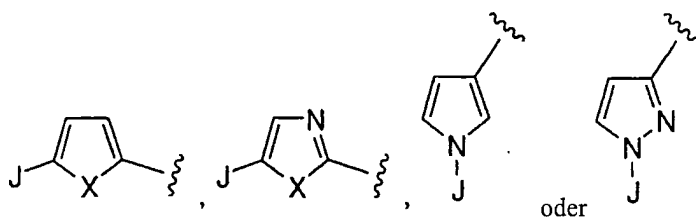
**[0036]** Bei einem bevorzugten Aspekt der neunten Klasse sind R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl,

jedes L ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor,

jedes Y ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor und

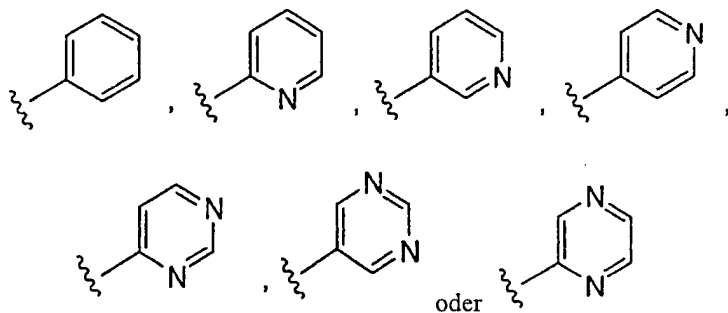
jeder der Substituenten an substituiertem Heterocyclus ist unabhängig Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, Methyl, Ethyl, n-Propyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Thiazolyl.

**[0037]** Eine zehnte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei

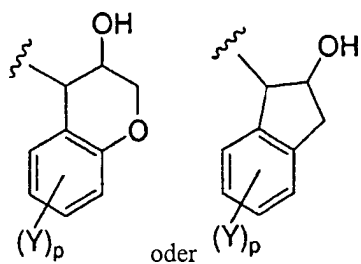
R<sup>1</sup>

ist,

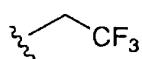
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl bilden,

R<sup>4</sup>

ist,

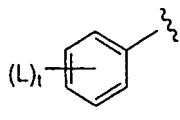
R<sup>5</sup>

ist,

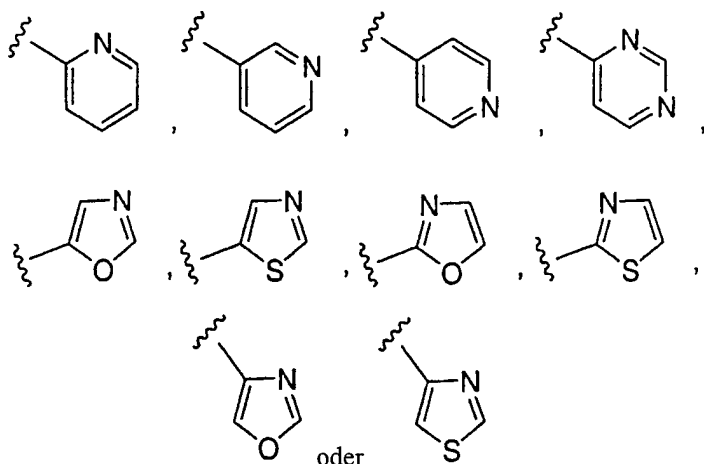
R<sup>6</sup>

ist,

J



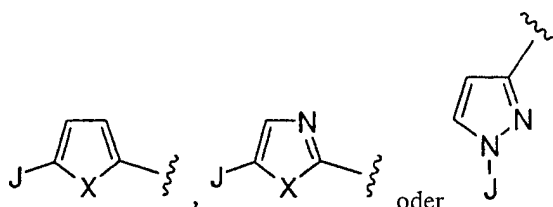
Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist,  
Heterocyclus



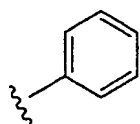
ist,  
 substituierter Heterocyclus wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  
 jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ist,  
 X O oder S ist,  
 jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, fluoriertes  $C_3$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ist,  
 p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und  
 t eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,  
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0038]** Bei einem bevorzugten Aspekt der zehnten Klasse sind  $R^2$  und  $R^3$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl,  
 jedes L ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor,  
 jedes Y ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor und  
 jeder der Substituenten an substituiertem Heterocyclus ist unabhängig Chlor, Fluor oder Methoxy.

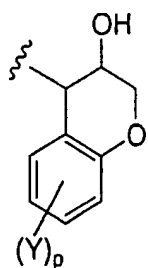
**[0039]** Eine elfte Klasse der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei  $R^1$



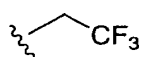
ist,  
 $R^2$  und  $R^3$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind, oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bilden,  
 $R^4$



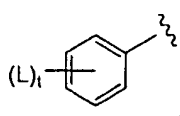
ist,  
 $R^5$



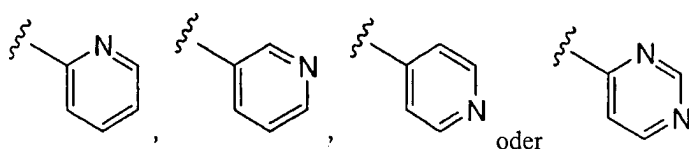
ist,  
R<sup>6</sup>



ist,  
J



Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist,  
Heterocyclus



ist,

substituierter Heterocyclus wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Thiazolyl und Oxazolyl,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist,

X O oder S ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist und

p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

t eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0040]** Bei einem bevorzugten Aspekt der elften Klasse sind R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl,

jedes L ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor,

jedes Y ist unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor und

jeder der Substituenten an substituiertem Heterocyclus ist unabhängig Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, Methyl, Ethyl, n-Propyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Thiazolyl.

**[0041]** Die Erfindung veranschaulichend sind Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2, 2, 2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid, (αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid, (αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzofuran-4-yl)-2-[[[(2-fluor-1, 1-bis(fluormethyl)ethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid, (αR, γS, 2S)-2-[[[(1, 1-Bis(fluormethyl)ethyl)amino]carbonyl]-N-((3S, 4S)-3, 4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid, (αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(3, 3, 3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid, (αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3, 2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)

yl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[(2-fluor-1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-[1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(3-methyl-7-methoxy-4-benzofuranyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuranyl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-4-(2-Benzopyran-4-yl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-(thieno[2,3-b]thien-2-ylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-4-[(2,6-Difluorophenyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-(thieno[3,2-b]thien-2-ylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuranyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-[[5-(2-thienyl)-2-furanyl]methyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(5-methyl-2-thienyl)-2-furanyl]methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(4-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(4-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(4-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4-



[illegible]

ridinyl)-2-oxazolyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(5-pyrimidinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(2-pyrazinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αS, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(2-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αS, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(5-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αS, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(3-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(2-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(1S, 2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-[(1S, 2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[(3-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[(4-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-4-yl)ethyl]-α-(3-phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-4-yl)ethyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyran-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyran-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

**[0042]** Ebenfalls die Erfindung veranschaulichend sind Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

(αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-methyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-hydroxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethoxy)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S, 4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethyl)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S, 4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(2-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 (αR, γS, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(3-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,

[illegible]

**[0043]** Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(4-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl)methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-fluor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-fluor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(furo[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

**[0044]** Andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind u. a. die folgenden:

- (a) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.
- (b) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die durch Kombination einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers hergestellt wird.
- (c) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem AIDS-Behandlungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus AIDS-Antivirusmitteln, Immunmodulatoren und Antiinfektiva, enthält.
- (d) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, enthält.
- (e) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (d), die ferner eine therapeutisch wirksame Menge eines weiteren HIV-Protease-Inhibitors enthält.
- (g) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel enthält, das ein CCR5-Rezeptorantagonist ist.
- (h) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel enthält, das ein HIV-Integrase-Inhibitor ist.
- (i) Die pharmazeutische Zusammensetzung von (a), die ferner einen Cytochrom-P450-Monooxygenase-Inhibitor (z. B. Indinavir oder Ritonavir oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon) in einer wirksamen

Menge, um die Pharmakokinetik der Verbindung zu verbessern, enthält.

(j) Ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Protease bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.

(k) Ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.

(l) Ein Verfahren zur Behandlung von AIDS bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) an das Subjekt.

(m) Das Verfahren von (j) oder (k) oder (l), wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge von wenigstens einem AIDS-Behandlungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus AIDS-Antivirusmitteln, Immunmodulatoren und Antiinfektiva, verabreicht wird.

(n) Das Verfahren von (j) oder (k) oder (l), wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge von wenigstens einem antiviralen Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, verabreicht wird.

(o) Das Verfahren von (j) oder (k) oder (l), wobei die Verbindung in Kombination mit einem Cytochrom-P450-Monooxygenase-Inhibitor in einer wirksamen Menge, um die Pharmakokinetik der Verbindung zu verbessern, verabreicht wird.

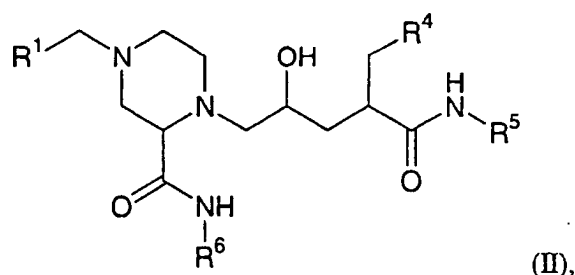
(p) Ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Protease in einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von irgendeiner der in (a) bis (i) genannten Zusammensetzungen an das Subjekt.

(q) Ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von irgendeiner der in (a) bis (i) genannten Zusammensetzungen an das Subjekt.

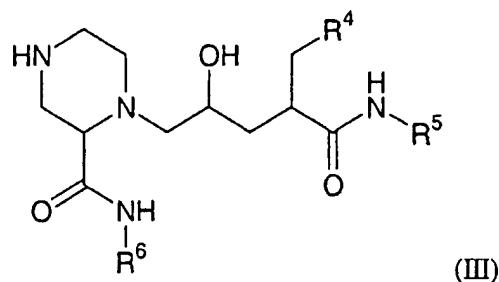
(r) Ein Verfahren zur Behandlung von AIDS bei einem Subjekt, das diese benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von irgendeiner der in (a) bis (i) genannten Zusammensetzungen an das Subjekt.

**[0045]** Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind u. a. die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren, die oben bei (a)–(r) genannt sind, wobei die darin eingesetzte Verbindung eine Verbindung von einer der Ausführungsformen, Klassen oder Unterklassen der Verbindungen sind, die oben beschrieben wurden.

**[0046]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II):



umfassend die Umsetzung eines Piperazins der Formel (III):



mit einem Aldehyd der Formel  $R^1\text{-CHO}$  in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wobei  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig wie oben in Formel (I) definiert oder wie in irgendwelchen Ausführungsformen, Klassen oder Aspekten davon definiert sind. Geeignete Reduktionsmittel sind u. a. Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriaceoxyborhydrid, Wasserstoff plus ein Hydrierkatalysator (z. B. ein Übergangsmetallkatalysator – wie z. B. Ni, Pt oder Pd – oder eine Verbindung davon – wie z. B. ein Halogenid, Hydroxid oder Oxid-), Zink mit HCl, Natriumborhydrid,

Eisenpentacarbonyl mit alkoholischem KOH, und Selenophenol (PhSeH). Bei einer Ausführungsform ist das Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriaceoxyborhydrid.

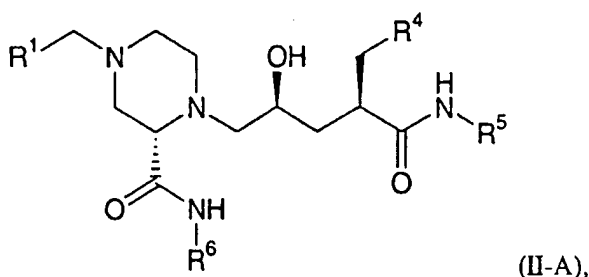
**[0047]** Die Reaktion wird typischerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, das eine beliebige anorganische oder organische Substanz sein kann, die die Reaktanden auflösen, dispergieren und/oder suspendieren kann und die unter den eingesetzten Reaktionsbedingungen chemisch inert ist. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Nitrile (z. B. Acetonitril und Propionitril), N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-tert.-amide von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäuren (z. B. DMF und N,N-Dimethylacetamid), cyclische tertiäre C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Amide (z. B. N-Methylpyrrolidon), aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Ether und -Diether (z. B. Ethylether, MTBE und Dimethoxyethan), cyclische C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Ether und -Diether (z. B. THF und Dioxan) und Kombinationen aus zwei oder mehreren der obigen Stoffe. Bei einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel ein N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-tert.-amid einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonsäure. Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Lösungsmittel DMF, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon.

**[0048]** Die Reaktionstemperatur liegt geeigneterweise in einem Bereich von etwa -20°C bis etwa 100°C und typischerweise in einem Bereich von etwa -10°C bis etwa 80°C. Bei einer Ausführungsform liegt die Temperatur in einem Bereich von etwa 0°C bis etwa 50°C (z. B. von etwa 0°C bis etwa 30°C).

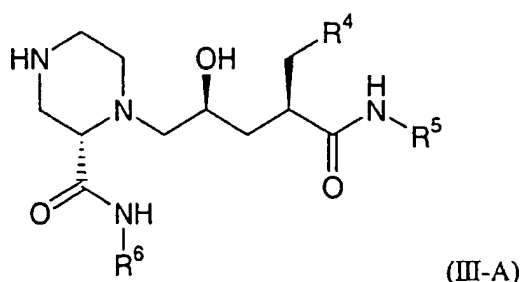
**[0049]** Die relativen Mengen der Reaktanden und Reagenzien werden typischerweise so gewählt, dass die Umwandlung von Verbindung III und die Ausbeute an Verbindung II maximiert werden. Demgemäß wird typischerweise wenigstens etwa ein Äquivalent Aldehyd pro Äquivalent Verbindung III eingesetzt. Bei einer Ausführungsform wird der Aldehyd in einer Menge im Bereich von etwa 1 bis etwa 5 Äquivalenten (z. B. von etwa 1 bis etwa 1,5 Äquivalenten) pro Äquivalent Verbindung II eingesetzt. Das Reduktionsmittel wird typischerweise ebenfalls in einer Menge von wenigstens etwa einem Äquivalent pro Äquivalent Verbindung III eingesetzt. Bei einer Ausführungsform werden eine äquivalente Anzahl von Äquivalenten an Reduktionsmittel und Aldehyd bei der Reaktion eingesetzt.

**[0050]** Bei einem typischen Verfahren werden Verbindung III und der Aldehyd in dem Lösungsmittel bei einer relativ niedrigen Temperatur (z. B. unterhalb etwa 5°C) gelöst, anschließend wird das Reduktionsmittel zugegeben, wonach die Reaktionsmischung auf Reaktionstemperatur (z. B. von etwa 20 bis etwa 25°C) erwärmt und bei dieser Temperatur gehalten wird, bis die Reaktion vollständig ist, ermittelt gemäß einem Standardverfahren zur Überwachung des Reaktionsverlaufs (z. B. HPLC). Anschließend kann Verbindung II unter Verwendung herkömmlicher Verfahren, wie z. B. Filtration und Waschen des Niederschlags, aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Ausbeuten von wenigstens etwa 70% können durch das Verfahren erzielt werden.

**[0051]** Eine Ausführungsform dieses Verfahrens ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II-A):

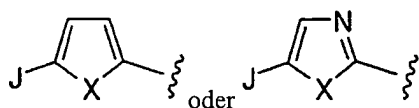


umfassend die Umsetzung eines Piperazins der Formel (III-A):

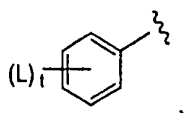


mit einem Aldehyd der Formel R<sup>1</sup>-CHO in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig wie oben bei Formel (I) definiert oder wie in irgendeiner der Ausführungsformen, irgendeiner der Klassen oder irgendeinem der Aspekte davon definiert sind.

**[0052]** Eine weitere Ausführungsform dieses Verfahren ist ein wie in dem obigen Abschnitt genanntes Verfahren, bei dem:  $R^1$



ist,  
wobei X O oder S ist und J

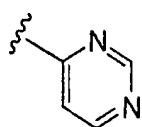
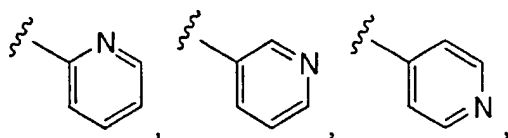


Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist, wobei

t eine ganze Zahl von null bis 2 ist,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ist,

Heterocyclus

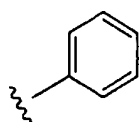


oder

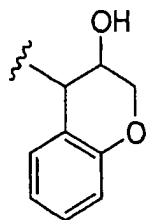
ist und

substituierter Heterocyclus ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $-S-CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , Thiazolyl und Oxazolyl,

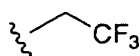
$R^4$



ist,  
 $R^5$



ist und  
 $R^6$



ist.

**[0053]** So wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck " $C_1$ - $C_6$ -Alkyl" eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und ist ausgewählt aus den Hexylalkyl- und Pentylalkylisomeren, n-, Iso-, sek.- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl. " $C_1$ - $C_4$ -Alkyl" bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige

Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und ist ausgewählt aus n-, Iso-, sek.- und t-Butyl, n- und Isopropyl, Ethyl und Methyl.

**[0054]** Der Ausdruck "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl" bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und ist ausgewählt aus den Hexylalkenyl- und Pentylalkenylisomeren, 1-, 2- und 3-Butenyl, 1- und 2-Isobutenyl, 1- und 2-Propenyl und Ethenyl. "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl" hat eine analoge Definition.

**[0055]** Der Ausdruck "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl" bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und ist ausgewählt aus den Hexylalkynyl- und Pentylalkynylisomeren, 1-, 2- und 3-Butinyl, 1- und 2-Propinyl und Ethinyl. "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl" hat eine analoge Definition.

**[0056]** Der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy" bedeutet eine -O-Alkylgruppe, wobei Alkyl wie oben definiertes C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl ist. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy" hat eine analoge Bedeutung; d. h. es ist eine Alkoxygruppe, ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy. Analog ist "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy" ausgewählt aus Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy und Isopropoxy.

**[0057]** Der Ausdruck "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl" bedeutet einen cyclischen Ring, ausgewählt aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Cycloalkyl" besitzt eine analoge Bedeutung.

**[0058]** Der Ausdruck "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Azacycloalkyl" bedeutet eine gesättigte monocyclische Gruppe, die aus einem Stickstoff- und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen besteht, ausgewählt aus Azetidiny (d. h. Azacyclobutyl), Pyrrolidiny (Azacyclopentyl), Piperidiny (Azacyclohexyl) und Hexahydroazepiny (Azacycloheptyl). "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Azacycloalkyl" besitzt eine analoge Bedeutung.

**[0059]** Der Ausdruck "Halogen" (der alternativ als "Halo" bezeichnet werden kann) bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod (alternativ Fluoro, Chloro, Bromo und Iodo).

**[0060]** Der Ausdruck "fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl" (der alternativ als "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fluoralkyl" bezeichnet werden kann) bedeutet eine wie oben definierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe mit einem oder mehreren Fluorsubstituenten. Der Ausdruck "fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl" besitzt eine analoge Bedeutung. Repräsentative Beispiele für geeignete Fluoralkyle sind u. a. die Reihe (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CF<sub>3</sub> (d. h. Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluor-n-propyl usw.), 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 3,3,3-Trifluorisopropyl, 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropyl und Perfluorhexyl.

**[0061]** Der Ausdruck "fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy" (der alternativ als "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Fluoralkoxy" bezeichnet werden kann) bedeutet eine wie oben definierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, wobei der Alkylrest einen oder mehrere Fluorsubstituenten trägt. Die Ausdrücke "fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy" und "fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy" besitzen analoge Bedeutungen. Repräsentative Beispiele sind u. a. die Reihe O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>CF<sub>3</sub> (d. h. Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 3,3,3-Trifluor-n-propoxy usw.), 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropoxy usw.

**[0062]** Der Ausdruck "carbocyclisch" (der alternativ als "Carbocyclus" bezeichnet werden kann) bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen Ring, der aus 5 bis 7 Kohlenstoffatomen besteht, oder einen gesättigten oder ungesättigten bicyclischen Ring, der aus 7 bis 10 Kohlenstoffatomen besteht. Selbstverständlich kann/können einer der Ringe oder beide Ringe des Bicyclus gesättigt oder ungesättigt sein. Beispielhafte Carbocyclen sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl (Tetralin), Indenyl und Indanyl.

**[0063]** Der Ausdruck "Aryl" bedeutet aromatische mono- und polycarbocyclische Ringsysteme, wobei die carbocyclischen Ringe in den Polyringssystemen durch einen einzelnen Ring-Kohlenstoff miteinander kondensiert oder verbunden sein können. Geeignete Arylgruppen sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Phenyl, Naphthyl und Biphenylenyl.

**[0064]** Der Ausdruck "substituiertes Aryl" bedeutet eine wie oben definierte Arylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Cyano, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Heterocyclus, substituiertem Heterocyclus und dergleichen.

**[0065]** Der Ausdruck "heterocyclisch" (der alternativ als "Heterocyclus" bezeichnet werden kann) bedeutet (i) einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten monocyclischen Ring, der aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, besteht, oder (ii) ein 7- bis 10-gliedriges bi-




cyclisches Ringsystem, wobei jeder Ring darin gesättigt oder ungesättigt ist und aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, besteht; und wobei die Stickstoff- und Schwefel-Heteroatome in (i) oder (ii) gegebenenfalls oxidiert sind und das Stickstoff-Heteroatom gegebenenfalls quaternisiert ist. Der heterocyclische Ring kann an ein beliebiges Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, vorausgesetzt, dass die diese Bindung zur Bildung einer stabilen Struktur führt. Repräsentative Beispiele für heterocyclische Gruppen sind u. a. Azetidiny, Piperidiny, Piperazinyl, Azepiny, Pyrroly, Indazoly, Pyrrolidinyl, Pyrazoly, Pyrazolidinyl, Imidazoly, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Oxazoly, Oxazolidinyl, Triazoly, Isoxazoly, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Thiazoly, Thiadiazoly, Thiazolidinyl, Isothiazoly, Chinoxazolidinyl, Isothiazolidinyl, Methylenedioxyphenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazoly, Thiadiazoly, Benzopyranyl, Benzothiazoly, Benzoazoly, Furyl, Tetrahydrofuryl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Azabenzofuranyl, Benzothiazoly, Azabenzothiazoly, Azabenzoxazoly, Tetrahydropuranyl, Thiophenyl (alternativ hier als "Thienyl" bezeichnet), Thienothiophenyl, Benzothiophenyl und Oxadiazoly.

**[0066]** Der Ausdruck "substituiert heterocyclisch" (alternativ "substituierter Heterocyclus") bedeutet eine wie oben definierte heterocyclische Gruppe mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Cyano, Halogen, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Azacycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkiny, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Aryl (z. B. Phenyl) und dergleichen.

**[0067]** Der Ausdruck "Heteroaryl" bedeutet eine wie oben definierte heterocyclische Gruppe, wobei der monocyclische Ring (i) ein aromatischer Ring ist und in dem bicyclischen Ringsystem (ii) wenigstens ein Ring ein aromatischer Ring ist. Bei einem Aspekt bedeutet Heteroaryl (i) einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring, der aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, oder (ii) ein 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, wobei wenigstens einer der Ringe in dem bicyclischen System ein aromatischer Ring ist.

**[0068]** Der Ausdruck "substituiertes Heteroaryl" bedeutet eine Heteroarylgruppe, wie sie oben definiert ist, mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Cyano, Halogen, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Azacycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkiny, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Aryl (z. B. Phenyl), substituiertem Aryl, Heterocyclus und substituiertem Heterocyclus.

**[0069]** Der Ausdruck "substituiert" umfasst die Einfach- und Mehrfachsubstitution durch einen genannten Substituenten in dem Ausmaß, wie eine Einfach- und Mehrfachsubstitution chemisch erlaubt ist und zu einer chemisch stabilen Verbindung führt.

**[0070]** Das Symbol " vor einer offenen Bindung in der Strukturformel einer Gruppe markiert den Verknüpfungspunkt der Gruppe mit dem Rest des Moleküls.

**[0071]** Wenn irgendeine Variable oder irgendein Ausdruck mehr als ein Mal in irgendeinem Bestandteil oder irgendwelchen hier genannten Formeln (z. B. Formel (I)) auftritt, ist deren/dessen Definition bei jedem Auftreten unabhängig von deren/dessen Definition bei jedem weiteren Auftreten. Wenn zum Beispiel R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> in Formel (I) beide als "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl" angegeben sind, können R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die gleichen oder unterschiedliche Alkylgruppen darstellen, die von dem Ausdruck umfasst sind. Als weiteres Beispiel können in einer Ausführungsform der Formel (I), bei der R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> beide Heteroaryl sind, R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> die gleichen oder unterschiedliche Heteroarylgruppen sein.

**[0072]** Kombinationen aus Substituenten und/oder Variablen sind nur dann zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen.

**[0073]** Die vorliegende Erfindung umfasst pharmazeutische Zusammensetzungen, die sich zur Inhibierung von HIV-Protease eignen und die eine wirksame Menge einer Verbindung dieser Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die sich zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS oder ARC eignen, sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst, ebenso ein Verfahren zur Inhibierung von HIV-Protease und ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS oder ARC. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines zur Behandlung einer HIV-Infektion und/oder AIDS geeigneten Mittels (alternativ als ein HIV/AIDS-Behandlungsmittel bezeichnet), ausgewählt aus:

- (1) einem HIV/AIDS-Antivirusmittel,
- (2) einem Antiinfektivum und
- (3) einem Immunmodulator,

enthält.

**[0074]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung einer wie oben beschriebenen Verbindung der vorliegenden Erfindung als ein Medikament zur (a) Inhibierung von HIV-Protease, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Behandlung von AIDS oder ARC. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, wie sie oben beschrieben ist, bei der Herstellung eines Medikaments zur (a) Inhibierung von HIV-Protease, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Behandlung von AIDS oder ARC.

**[0075]** Die vorliegende Erfindung umfasst ferner die Verwendung von irgendwelchen der oben beschriebenen HIV-Protease inhibierenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem oder mehreren HIV/AIDS-Behandlungsmitteln, ausgewählt aus einem HIV/AIDS-Antivirusmittel, einem Antiinfektivum und einem Immunmodulator, zur Verwendung als ein Medikament zur (a) Inhibierung von HIV-Protease, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Behandlung von AIDS oder ARC, wobei das Medikament eine wirksame Menge der HIV-Proteaseinhibitorverbindung und eine wirksame Menge des/der ein oder mehreren Behandlungsmittel enthält.

**[0076]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung von irgendeiner der oben beschriebenen HIV-Protease inhibierenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln zur Behandlung von HIV/AIDS, ausgewählt aus einem HIV/AIDS-Antivirusmittel, einem Antiinfektivum und einem Immunmodulator, zur Herstellung eines Medikaments zur (a) Inhibierung von HIV-Protease, (b) Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder (c) Behandlung von AIDS oder ARC, wobei das Medikament eine wirksame Menge der HIV-Proteaseinhibitorverbindung und eine wirksame Menge des/der ein oder mehreren Behandlungsmittel enthält.

**[0077]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Asymmetriezentren besitzen und, außer wenn es speziell vermerkt ist, als Mischungen aus Stereoisomeren oder als einzelne Diastereomere oder Enantiomere auftreten, wobei alle isomeren Formen von der vorliegenden Erfindung umfasst sind.

**[0078]** Eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignet sich zur Inhibierung von HIV-Protease, zur Prävention oder Behandlung einer Infektion durch das menschliche Immunschwächevirus (HIV) und zur Behandlung von pathologischen Folgezuständen, wie z. B. AIDS. Die Behandlung von AIDS oder die Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion ist definiert als die Behandlung eines großen Bereichs an HIV-Infektionszuständen: AIDS, ARC (AIDS-bezogener Komplex), sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, und das tatsächliche oder mögliche Inberührungkommen mit HIV umfassend, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein. Zum Beispiel eignen sich die Verbindungen dieser Erfindung zur Behandlung einer HIV-Infektion nach dem vermuteten Inberührungkommen mit HIV z. B. durch Bluttransfusion, Austausch von Körperflüssigkeiten, Bissen, versehentlichem Nadelstich oder Inberührungkommen mit Patientenblut während einer Operation. Die Verbindungen der Erfindung können auch als "Rettungs"-Therapie verwendet werden, d. h. die Verbindungen können verwendet werden zur Behandlung einer HIV-Infektion und von AIDS oder ARC bei HIV-positiven Subjekten, deren Viruslast durch Einsatz bekannter Protease-Inhibitoren nicht nachzuweisende Werte erreicht hatte und dann aufgrund des Auftauchens von HIV-Mutationen, die gegen die bekannten Inhibitoren resistent sind, wieder zugenommen hat.

**[0079]** Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich zur Herstellung und Durchführung von Screening-Assays für antivirale Verbindungen. Zum Beispiel sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Isolierung von Enzymmutanten, die hervorragende Screening-Werkzeuge für stärkere antivirale Verbindungen sind, geeignet. Ferner sind die Verbindungen dieser Erfindung zur Feststellung oder Ermittlung der Bindungsstelle anderer antiviraler Mittel an HIV-Protease geeignet, z. B. durch kompetitive Inhibierung. Somit sind die Verbindungen dieser Erfindung kommerzielle Produkte, die für diese Zwecke verkauft werden sollen.

**[0080]** Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Strukturformel (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verfügung, die zur Inhibierung von HIV-Protease und zur Behandlung von AIDS oder ARC geeignet ist.

**[0081]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form von pharmazeutisch annehmbaren Sal-

zen verabreicht werden. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbares Salz" umfasst alle annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) (in Form von wasser- oder öllöslichen oder dispergierbaren Produkten) und umfasst die herkömmlichen nichttoxischen Salze oder die quaternären Ammoniumsalze, die z. B. aus anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden. Beispiele für Säureadditionssalze sind u. a. Acetat, Lactobionat, Benzolsulfonat, Laurat, Benzoat, Malat, Hydrogencarbonat, Maleat, Hydrogensulfat, Mandelat, Bitartrat, Mesylat, Borat, Methylbromid, Bromid, Methylnitrat, Calciumedetat, Methylsulfat, Camsylat, Mucat, Carbonat, Napsylat, Chlorid, Nitrat, Clavulanat, N-Methylglucamin, Citrat, Ammoniumsalz, Dihydrochlorid, Oleat, Edetat, Oxalat, Edisylat, Pamoat (Embonat), Estolat, Palmitat, Esylat, Pantothenat, Fumarat, Phosphat/Diphosphat, Gluceptat, Polygalacturonat, Gluconat, Salicylat, Glutamat, Stearat, Glycolylarsanilat, Sulfat, Hexylresorcinat, Subacetat, Hydrabamin, Succinat, Hydrobromid, Tannat, Hydrochlorid, Tartrat, Hydroxynaphthoat, Teoclat, Iodid, Tosylat, Isothionat, Triethiodid, Lactat, Pamoat, Valerat und dergleichen. Basensalze sind u. a. Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie z. B. Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie z. B. Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen, wie z. B. Ethylendiamin, N-Methylglutamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Diethanolamin, Procain, Cholin, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Tetramethylammoniumhydroxid und Dicyclohexylamin, und Salze mit Aminosäuren, wie z. B. Arginin, Lysin, Ornithin usw. Auch können die basischen stickstoffhaltigen Gruppen mit Mitteln wie Niederalkylhalogeniden, wie z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten, wie z. B. Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten; langkettigen Halogeniden, wie z. B. Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden; und Aralkylhalogeniden, wie z. B. Benzyl- und Phenethylbromiden, und anderen quaternisiert werden. Die Salze können als eine Dosisform zur Modifizierung der Löslichkeits- oder Hydrolyseeigenschaften der Verbindung verwendet werden oder in Formulierungen zur verzögerten Freisetzung oder in Prodrug-Formulierungen verwendet werden.

**[0082]** Auch können pharmazeutisch annehmbare Ester eingesetzt werden, z. B. Acetat, Maleat, Pivaloyloxymethyl und dergleichen und diejenigen Ester, die im Stand der Technik zur Modifizierung der Löslichkeits- oder Hydrolyseeigenschaften zur Verwendung als Formulierungen mit verzögerter Freisetzung oder als Prodrug-Formulierungen bekannt sind.

**[0083]** Für diese Zwecke können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oral, parenteral (einschließlich subkutaner Injektionen, intravenöser, intramuskulärer, intrasternaler Injektions- oder Infusionstechniken), durch ein Inhalationsspray oder rektal in Form von Einheitsdosisformulierungen, die herkömmliche nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe oder Vehikel enthalten, verabreicht werden.

**[0084]** Die Bezeichnung "Verabreichung" und Varianten davon (z. B. "Verabreichen" einer Verbindung) in Bezug auf eine Verbindung der Erfindung bedeuten jeweils die Bereitstellung der Verbindung oder eines Prodrugs der Verbindung dem Individuum, das eine Behandlung benötigt. Wenn eine Verbindung der Erfindung oder ein Prodrug davon in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen (z. B. AIDS-Antivirumitteln) zur Verfügung gestellt wird, sind "Verabreichung" und seine Varianten jeweils so zu verstehen, dass sie die gleichzeitige und sequentielle Bereitstellung der Verbindung oder des Prodrugs davon und anderer Mittel umfassen.

**[0085]** Daher wird gemäß der vorliegenden Erfindung ferner ein Behandlungsverfahren und eine pharmazeutisch annehmbare Zusammensetzung zur Behandlung einer HIV-Infektion und AIDS zur Verfügung gestellt. Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen Träger und eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung enthält, an ein Subjekt, das eine solche Behandlung benötigt.

**[0086]** So wie hierin verwendet, soll die Bezeichnung "Zusammensetzung" ein Produkt umfassen, das die angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen enthält, sowie jegliches Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination der angegebenen Bestandteile in den angegebenen Mengen resultiert.

**[0087]** Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbar" bedeutet, dass der Träger, das Verdünnungsmittel oder der Hilfsstoff mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich sein muss und für den Empfänger nicht schädlich sein darf.

**[0088]** Die Bezeichnung "Subjekt" (alternativ hierin als "Patient" bezeichnet), so wie sie hier verwendet wird, bezieht sich auf ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, besonders bevorzugt einen Menschen, das/der das Objekt der Behandlung, Beobachtung oder des Versuchs war.

**[0089]** Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge", so wie sie hier verwendet wird, bedeutet die Men-

ge der Wirkverbindung oder des pharmazeutischen Mittels, die die biologische oder medizinische Reaktion in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, welche von einem Forscher, Tiermediziner, Mediziner oder einem anderen Kliniker erwünscht wird, wobei die Linderung der Symptome der behandelten Krankheit umfasst ist.

**[0090]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von oral verabreichbaren Suspensionen oder Tabletten, Nasensprays, sterilen injizierbaren Präparaten, zum Beispiel als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen oder Zäpfchen, vorliegen.

**[0091]** Wenn sie oral als eine Suspension verabreicht werden, werden diese Zusammensetzungen gemäß im Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannter Verfahren hergestellt und können als Massebildner mikrokristalline Cellulose, Alginsäure oder Natriumalginat als Suspensionsmittel, Methylcellulose als Viskositätsverstärker und im Stand der Technik bekannte Süßstoffe/Aromastoffe enthalten. Als Tabletten mit sofortiger Freisetzung können diese Zusammensetzungen mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Stärke, Magnesiumstearat und Lactose und/oder andere im Stand der Technik bekannte Hilfsstoffe, Bindemittel, Streckmittel, Sprengmittel, Verdünnungsmittel und Gleitmittel enthalten.

**[0092]** Wenn sie durch ein Nasenaerosol oder durch Inhalation verabreicht werden, werden diese Zusammensetzungen gemäß Verfahren, die auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannt sind, hergestellt und können als Kochsalzlösungen hergestellt werden, wobei Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsstoffe, Absorptionsfördermittel zur Steigerung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenstoffe und/oder andere im Stand der Technik bekannte Löslichmachungs- oder Dispersionsmittel eingesetzt werden.

**[0093]** Die injizierbaren Lösungen oder Suspensionen können wie im Stand der Technik bekannt formuliert werden, wobei geeignete nichttoxische, parenteral annehmbare Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, wie z. B. Mannit, 1,3-Butandiol, Wasser, Ringer-Lösung oder isotonische Natriumchloridlösung, oder geeignete Dispersion- oder Benetzungs- und Suspendiermittel, wie z. B. sterile milde nichtflüssige Öle, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, und Fettsäuren, einschließlich Ölsäure, verwendet werden.

**[0094]** Wenn sie rektal in Form von Zäpfchen verabreicht werden, können diese Zusammensetzungen durch Vermischen des Arzneistoffes mit einem geeigneten nichtreizenden Hilfsstoff, wie z. B. Kakaobutter, synthetischen Glyceridestern von Polyethylenglycolen, welche bei normalen Temperaturen fest sind, sich jedoch im After verflüssigen und/oder auflösen, um den Arzneistoff freizusetzen, hergestellt werden.

**[0095]** Die Verbindungen dieser Erfindung können oral in einem Dosisbereich von 0,01 bis 1000 mg/kg Körpergewicht in Teildosen verabreicht werden. Ein bevorzugter Dosisbereich ist 0,1 bis 200 mg/kg Körpergewicht oral in Teildosen. Ein weiterer bevorzugter Dosisbereich ist 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht oral in Teildosen. Zur oralen Verabreichung werden die Zusammensetzungen vorzugsweise in Form von Tabletten, die 1 bis 1000 Milligramm des Wirkstoffs, speziell 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 und 1000 Milligramm des Wirkstoffs enthalten, zur symptomatischen Einstellung der Dosis auf den zu behandelnden Patienten bereitgestellt. Es ist jedoch zu verstehen, dass die spezielle Dosismenge und Dosierungshäufigkeit für einen speziellen Patienten variiert werden kann und von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Wirksamkeit der speziellen eingesetzten Verbindung, der metabolischen Stabilität und der Wirkungsdauer dieser Verbindung, des Alters, Körpergewichts, allgemeinen Gesundheitszustandes, Geschlechts, der Nahrung, des Verabreichungsweges und der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsrate, der Arzneistoffkombination, der Schwere des speziellen Zustandes und des Wirts, der sich einer Therapie unterzieht.

**[0096]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch Kombinationen der HIV-Protease-Inhibitorverbindungen mit einem oder mehreren Mitteln, die sich zur Behandlung einer HIV-Infektion und/oder AIDS eignen. Zum Beispiel können die Verbindungen dieser Erfindung, egal ob in Perioden vor und/oder nach dem Inberührungkommen, wirksam in Kombination mit wirksamen Mengen der HIV/AIDS-Antivirusmittel, Immunmodulatoren, Antiinfektiva oder Impfstoffe, wie z. B. diejenigen, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind, verabreicht werden.

TABELLE 1 – HIV/AIDS-ANTIVIRUSMITTEL, IMMUNMODULATOREN, ANTIINFEKTIVA UND ANDERE BEHANDLUNGEN

## ANTIVIRALE MITTEL

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC, in Kombination mit AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Adefovir Dipivoxil	Gilead Sciences	HIV-Infektion
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV-positiv, AIDS
alpha-Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi-Sarkom, HIV, in Kombination mit Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laborstories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Antikörper, der ph-labiles alpha-berrierendes Interferon neutralisiert	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV-Infektion, AIDS, ARC
beta-Fluor-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-bezogene Erkrankungen
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1-Infektion
Cidofovir	Gilead Science	CMV-Retinitis, Herpes, Papillomavirus
Curdlan-Sulfat	AJI Pharma USA	HIV-Infektion
Zytomegalovirusimmunglobulin	MedImmune	CMV-Retinitis
Cytoven	Syntex	Sehfähigkeitsgefährdender CMV
Ganciclovir		Periphere CMV-Retinitis
Delaviridin	Pharmacia-Upjohn	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Dextransulfat	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV-positiv asymptomatisch
ddC Didesoxycytidin	Hoffman-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC
ddi Didesoxyinosin	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC; Kombination mit AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion
Efavirenz	DuPont (SUSTIVA®)	HIV-Infektion, AIDS

(DMP 266) (–)-6-Chlor-4(S)-cyclopropylethynyl-4(S)-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on,	Merck (STOCRIN®)	ARC (Nichtnukleosid-RT-Inhibitor)
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, Herpes simplex
FTC	Emory University	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
GS 840	Gilead	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Nichtnukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Rekombinantes menschliches	Triton Biosciences	AIDS, Kaposi-Sarkom
Interferon-beta	(Almeda, CA)	ARC
Interferon-alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch HIV-positiv, auch in Kombination mit AZT/ddI/ddC
Verbindung A	Merck	HIV-Infektion, AIDS, ARC, asymptomatisch HIV-positiv
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV-Retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Mit HIV verb. Erkrankungen
Lamivudin, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Reverse-Transkriptase-Inhibitor) auch mit AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV-Infektion
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Nevirapin	Boehringer Ingelheim	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV-Inhibitor
Peptid T Octapeptid-Sequenz	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
Trinatriumphosphonoformiat	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV-Retinitis, HIV-Infektion, andere CMV-Infektionen
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Probucol	Vyrex	HIV-Infektion, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Ritonavir (ABT-538)	Abbott	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
Stavudin; d4T Didehydrodesoxythymidin	Bristol-Myers Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genital-HSV-&-CMV-Infektionen
Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatisch HIV-positiv, LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV-Infektion, AIDS, ARC

Zalcitabin	Hoffmann-La Roche	HIV-Infektion, AIDS, ARC, mit AZT
Zidovudin, AZT	Glaxo Wellcome	HIV-Infektion, AIDS, ARC Kaposi-Sarkom in Kombination mit anderen Therapien (Reverse-Transkriptase-Inhibitor)
ABT-378; Lopinavir	Abbot	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
ABT-378/r; Kombination von Lopinavir und Ritonavir, Kaletra	Abbot	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
JE2147/AG1776	Agouron	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
T-20	Trimeris	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Fusionsinhibitor)
T-1249	Trimeris	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Fusionsinhibitor)
BMS 232632	Bristol-Myers-Squibb	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitor)
PRO 542	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Bindungsinhibitor)
PRO 140	Progenics	HIV-Infektion, AIDS, ARC (CCR-5-Co-Rezeptor-Inhibitor)
TAK-779	Takeda	HIV-Infektion, AIDS, ARC (injizierbarer CCR-5-Rezeptorantagonist)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Proteaseinhibitoren)
DPC 961 & DPC 083	DuPont	HIV-Infektion, AIDS, ARC (Nicht-nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)

## IMMUNOMODULATOREN

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimin	Pharmacia Upjohn	fortgeschrittenes AIDS
Acemannan	Carington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL 246738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi-Sarkom
EL 10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	HIV-Infektion
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	blockiert die HIV-Fusion mit CD4+-Zellen
Gamma Interferon	Genentech	ARC in Kombination mit TNF (Tumornekrosefaktor)
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor	Hoeschst-Roussel Immunex	AIDS
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor	Schering-Plough	AIDS, in Kombination mit AZT

HIV-Core-Particle-Immunstimulans	Rorer	seropositives HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS in Kombination mit AZT
IL-2 Interleukin-2	Hoffman-La Roche Immunex	AIDS, ARC, HIV in Kombination mit AZT
IL-2 Interleukin-2 (Aldeslukin)	Chiron	AIDS, Anstieg der Anzahl der CD4-Zellen
Immun-Globulin Intravenös (Menschen)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	AIDS bei Kinder, in Kombination mit AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi-Sarkom, ARC, PGL
Imuthiol Diethyldithiocarbamat	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2-Interferon	Schering Plough	Kaposi-Sarkom mit AZT, AIDS
Methionin-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE Muramyl-Tripeptid	Ciba Geigy Corp.	Kaposi-Sarkom
Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor	Amgen	AIDS in Kombination mit AZT
Remun	Immune Response Corp.	immuntherapeutisch
rCD4, Rekombinantes lösliches menschliches CD4	Genetech	AIDS, ARC
rCD4-IgG-Hybriden		AIDS, ARC
Rekombinantes lösliches menschliches CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi-Sarkom, AIDS, ARC in Kombination mit AZT
SK&F106528 Lösliches T4	Smith Kline	HIV-Infektion
Thymopentin	Immunobiology Research Institute	HIV-Infektion
Tumor-Nekrose-Faktor, TNF	Genentech	ARC, in Kombination mit gamma-Interferon
Etanercept	Immunex Corp (Enbrel®)	Rheumatoide Arthritis
Infliximab	Centocor (Remicade®)	Rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn



## ANTIINFEKTIVA

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Clindamycin mit Primaquin	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Kryptokokkenmeningitis, Candidiasis
Pastille Nystatin-Pastille	Squibb Corp	Prävention oraler Candidiasis
Ornidyl	Merrell Dow	PCP
Eflornithin		
Pentamidin	LyphoMed	PCP-Behandlung
Isethionat (IM & IV)	(Rosemont, IL)	
Trimethoprim		antibakteriell
Trimethoprim/sulfa		antibakteriell
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP-Behandlung
Pentamidinisethionat zur Inhalation	Fisons Corporation	PCP-Prophylaxe
Spiramycin	Rhone-Poulenc	kryptosporidiale Diarrhö
Intraconazol-R51211	Janssen Pharm.	Histoplasmose, Kryptokokkenmeningitis
Trimetrexat	Warner-Lambert	PCP

## ANDERE

Arzneistoffname	Hersteller	Indikation
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi-Sarkom
Rekombinantes menschliches Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	schwere Anämie, verbunden mit einer AZT-Therapie
Rekombinantes menschliches Wachstumshormon	Serono	AIDS-bezogener Schwund, Kachexie
Leukotrien-B4-Rezeptor-Antagonist		HIV-Infektion
Megestrolacetat	Bristol-Myers Squibb	Behandlung von Anorexie in Verbindung mit AIDS
Lösliches CD4-Protein und Derivate	-	HIV-Infektion
Testosteron	Alza, Smith Kline	AIDS-bezogener Schwund
Vollkommen enterale Ernährung	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrhö und Stoffwechselstörung in Verbindung mit AIDS

**[0097]** Man wird verstehen, dass der Umfang der Kombinationen der Verbindungen dieser Erfindung mit HIV/AIDS-Antivirusmitteln, Immunmodulatoren, Antiinfektiva oder Impfstoffen nicht auf die Liste in der obigen Tabelle 1 beschränkt ist, sondern im Prinzip jede Kombination mit einer beliebigen, zur Behandlung einer HIV-Infektion und/oder AIDS geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst.

**[0098]** Eine geeignete Kombination ist eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein nukleosider Inhibitor von HIV-Reverse-Transkriptase, wie z. B. AZT, 3TC, ddC oder ddI. Eine weitere geeignete Kombination ist eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein nichtnukleosider Inhibitor von HIV-Reverse-Transkriptase, wie z. B. Efavirenz, und gegebenenfalls einem nukleosiden Inhibitor von HIV-Reverse-Transkriptase, wie z. B. AZT, 3TC, ddC oder ddI.

**[0099]** Noch eine weitere geeignete Kombination ist irgendeine der Kombinationen in dem vorhergehenden Abschnitt, die ferner einen weiteren HIV-Protease-Inhibitor enthält, wie z. B. Indinavir, Verbindung A, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Amprenavir oder Abacavir. Ein Aspekt dieser Kombination ist die Kombination, bei der der weitere HIV-Protease-Inhibitor das Sulfatsalz von Indinavir ist. Ein weiterer Aspekt dieser Kombination ist die Kombination, bei der der zusätzliche Proteaseinhibitor ausgewählt ist aus Nelfinavir und Ritonavir. Noch ein weiterer Aspekt dieser Kombination ist die Kombination, bei der der zusätzliche HIV-Protease-Inhibitor Saquinavir ist, das typischerweise in einer Dosis von 500 oder 1200 mg tid verabreicht wird.

**[0100]** Andere geeignete Kombinationen sind u. a. eine Verbindung der vorliegenden Erfindung mit den folgenden: (1) Efavirenz, gegebenenfalls mit AZT und/oder 3TC und/oder ddI und/oder ddC und gegebenenfalls mit Ininavir; (2) irgendeines von AZT und/oder ddI und/oder ddC und/oder 3TC und gegebenenfalls mit Indinavir; (3) d4T und 3TC und/oder AZT; (4) AZT und 3TC; und (5) AZT und d4T.

**[0101]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die gemeinsame Verabreichung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem Inhibitor von Cytochrom P450-Monooxygenase in einer Menge, die zur Verbesserung der Pharmakokinetik der Verbindung geeignet ist. Verbindungen der Erfindung können wenigstens zum Teil durch Cytochrom P450 (CYP3A4) metabolisiert werden. Die gemeinsame Verabreichung von Verbindungen der Erfindung mit einem Cytochrom-P450-Inhibitor kann das pharmakokinetische Profil der Verbindung bei Subjekten (z. B. Menschen) verbessern; d. h. die gemeinsame Verabreichung kann  $C_{max}$  (die maximale Plasma-Konzentration der Verbindung), die AUC (Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration der Verbindung in Bezug auf die Zeit) und/oder die Halbwertszeit der Verbindung erhöhen. Geeignete P450-Inhibitoren sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Indinavir und Ritonavir. Es ist zu verstehen, dass die primäre Rolle von Indinavir und Ritonavir in diesem Falle die eines pharmakokinetischen Modulators ist und nicht die eines Protease-Inhibitors; d. h. die Menge von Indinavir oder Ritonavir, die zur Verbesserung der Pharmakokinetik der Verbindung wirksam ist, kann einen zweitrangigen oder gar vernachlässigbaren Beitrag zur antiviralen Wirkung ergeben. Verbesserungen des pharmakokinetischen Profils wurden für Verbindungen der vorliegenden Erfindung beobachtet, wenn sie gemeinsam mit P450-inhibierenden Mengen von entweder Ritonavir oder Indinavir als Dosis verabreicht wurden.

**[0102]** Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung kann auch in Kombination mit einem HIV-Integrase-Inhibitor, wie z. B. einer in der WO 99/62520, WO 99/62513 oder WO 99/62897 beschriebenen Verbindung, verabreicht werden. Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung kann auch in Kombination mit einem CCR5-Rezeptor-Antagonisten, wie z. B. einer in der WO 00/5952 oder WO 00/59503, beschriebenen Verbindung, verabreicht werden.

**[0103]** In den oben beschriebenen Kombinationen können die Verbindung der vorliegenden Erfindung und andere Wirkstoffe zusammen oder getrennt verabreicht werden. Darüber hinaus kann die Verabreichung eines Mittels vor, gleichzeitig mit oder im Anschluss an die Verabreichung des/der anderen Mittel(s) erfolgen. Diese Kombinationen können unerwartete oder synergistische Wirkungen auf die Einschränkung der Ausbreitung und des Ausmaßes einer HIV-Infektionen haben.

**[0104]** Efavirenz ist (–)-6-Chlor-4-cyclopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on, auch bekannt als DMP-266 oder SUSTIVA® (DuPont) oder STOCRIN® (Merck). Efavirenz und seine Eignung als ein HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitor sind in der US 5519021 und in der entsprechenden veröffentlichten PCT-Anmeldung WO 95/20389 beschrieben. Efavirenz kann durch die Vorschrift der US 5633405 synthetisiert werden. Darüber hinaus ist die asymmetrische Synthese eines enantiomeren Benzoxazinons durch eine stark enantioselektive Acetylen-Addition-und-Cyclisierungs-Sequenz bei Thompson et al., Tetrahedron Letters 1995, 36: 8937–8940, sowie in der PCT-Veröffentlichung WO 96/37457 beschrieben.

**[0105]** AZT ist 3'-Azido-3'-desoxythymidin, auch bekannt als Zidovudin, und unter der Handelsbezeichnung RETROVIR® von Burroughs-Wellcome erhältlich. Stavudin ist 2',3'-Didehydro-3'-desoxythymidin, auch bekannt als 2',3'-Dihydro-3'-desoxythymidin und d4T, und ist unter der Handelsbezeichnung ZERIT® von Bristol-Myers Squibb erhältlich. 3TC ist (2R-cis)-4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinon, auch bekannt als (–)-1-[(2R,5S)-2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin und Lamivudin, und ist unter der Handelsbezeichnung EPIVIR® von Glaxo Wellcome erhältlich. ddC ist 2',3'-Didesoxycytidin, auch bekannt als Zalcitabin, und ist von Hoffman LaRoche unter der Handelsbezeichnung HIVID® erhältlich. ddI ist 2',3'-Didesoxyinosin, auch bekannt als Didanosin, und ist von Bristol-Myers-Squibb unter der Handelsbezeichnung VIDEX® erhältlich. Die Herstellung von ddC, ddI und AZT sind auch in der EP-A 0484071 beschrieben.

**[0106]** Indinavir

ist

N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinyl))pentanamid und kann wie in der US 5413999 beschrieben hergestellt werden. Indinavir wird im Allgemeinen als das Sulfatsalz in einer Dosis von 800 mg drei Mal am Tag verabreicht. Indinavirsulfat ist von Merck unter der Handelsbezeichnung CRIVAN® erhältlich.

**[0107]** Verbindung A ist N-(2(R)-Hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanylmethyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinyl))pentanamid, das vorzugsweise als das Sulfatsalz verabreicht wird. Verbindung A kann wie in der US 5646148 beschrieben hergestellt werden.

**[0108]** Ritonavir ist [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-onsäure-5-thiazolylmethylester, auch bekannt als 5-Thiazolylmethyl-[(aS)-a-[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate. Es ist von Abbott unter der Handelsbezeichnung NORVIR® erhältlich. Ritonavir kann wie in der US 5484801 beschrieben hergestellt werden.

**[0109]** Nelfinavir ist [3S-[2(S\*,3S\*),3a,4ab,8ab]]-N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-3-isochinolincarboxamid, auch bekannt als (3S,4aS,8aS)-N-tert.-Butyl-2-[(2R,3R)-3-(3,2-crestamido)-2-hydroxy-4-(phenylthio)butyl]decahydro-3-isochinolincarboxamid. VIRACEPT®, das Monomethansulfonatsalz von Nelfinavir (Nelfinavirmesylat) ist von Agouron im Handel erhältlich. Nelfinavir kann wie in der US 5484926 beschrieben hergestellt werden.

**[0110]** Saquinavir ist N-tert.-Butyldecahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-[[N-(2-chinolylcarbonyl)-L-asparaginy]amino]butyl]-(4aS,8aS)-isochinol-3(S)-carboxamid. Saquinavir kann gemäß Verfahren, die in der US 5196438 beschrieben sind, hergestellt werden. INVIRASE® (Saquinavirmesylat) ist von Roche Laboratories erhältlich.

**[0111]** Amprenavir ist 4-Amino-N-((2-syn,3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxycarbonylamino)butyl)-N-isobutylbenzolsulfonamid, auch bekannt als Verbindung 168 und 141 W94. Amprenavir ist ein Aspartylproteaseinhibitor, der durch Nacharbeiten der in US 5585397 beschriebenen Verfahren hergestellt werden kann. Amprenavir ist unter der Handelsbezeichnung AGENERASE® von Glaxo Wellcome erhältlich. Amprenavir kann wie in der US 5783701 beschrieben hergestellt werden.

**[0112]** Abacavir ist (1S,4R)-cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopenten-1-methanol, auch bekannt als 1592U89. Abacavir kann durch Nacharbeiten der Vorschrift in der EP 0434450 hergestellt werden.

**[0113]** In der vorliegenden Beschreibung, insbesondere in den Schemata und Beispielen, verwendete Abkürzungen sind wie folgt:

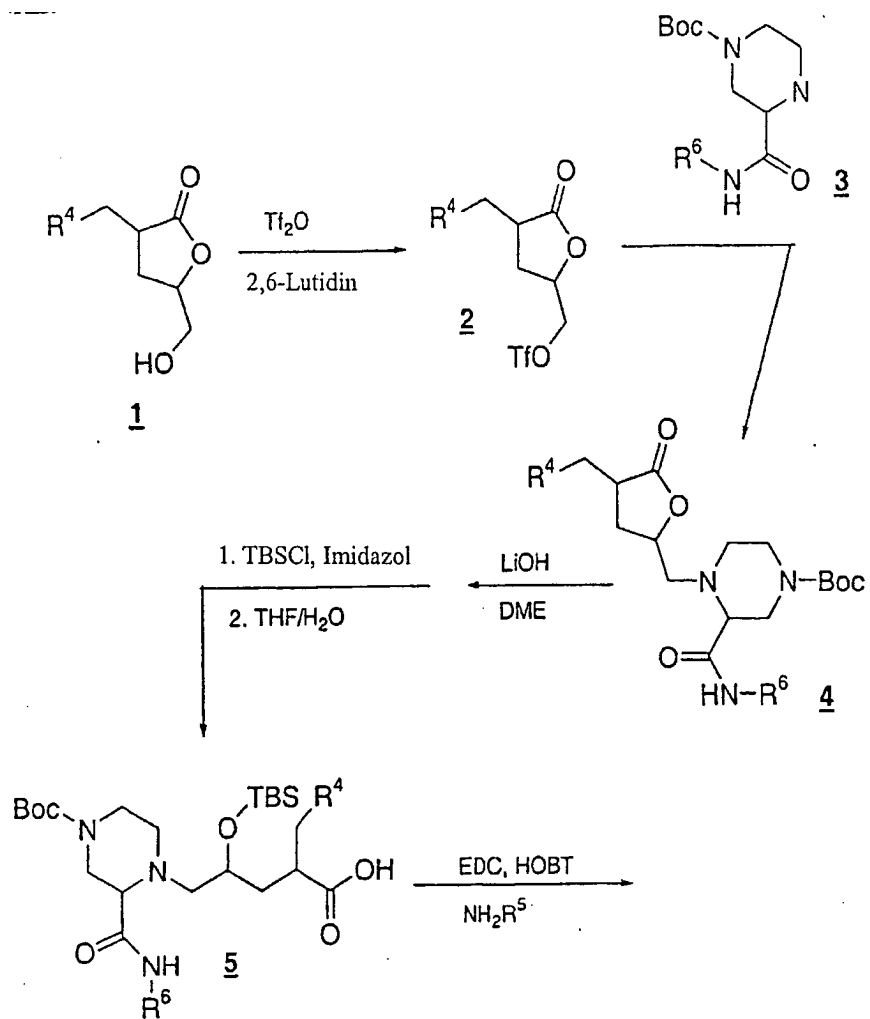
Alloc	= Allyloxycarbonyl
AcOH	= Essigsäure
BOC oder Boc	= t-Butyloxycarbonyl
BOC-ON	= 2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-phenylacetonitril
Bu	= Butyl
CBZ	= Carbobenzoxy (alternativ Benzyloxycarbonyl)
CSA	= Camphersulfonsäure
DCE	= Dichlorethan
DCM	= Dichlormethan
DMF	= Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
DIEA	= Diisopropylethylamin
EDC	= 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ES	= Elektronenspray (Ionisation)
Et	= Ethyl
Et <sub>2</sub> O	= Diethylether
EtOAc	= Ethylacetat
EtOH	= Ethanol

HBTU	= 1-Hydroxybenzotriazol
HOAT	= 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	= 1-Hydroxybenzotriazolhydrat
HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
IPA	= Isopropylalkohol
KF	= Karl-Fisher-Titration für Wasser
LC	= Flüssigchromatographie
Me	= Methyl
MeOH	= Methanol
MS	= Massenspektrometrie
NMP	= N-Methylpyrrolidinon
NMR	= Kernspinresonanz
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	= 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladiumdichlorid
Ph	= Phenyl
TBAF	= Tetrabutylammoniumfluorid
TBSCl	= t-Butyldimethylsilylchlorid
TBSOTf	= t-Butyldimethylsilyltriflat
TEA	= Triethylamin
TFA	= Trifluoressigsäure
TFEA	= Trifluorethylamin
Tf <sub>2</sub> O	= Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	= Tetrahydrofuran
DC	= Dünnschichtchromatographie
TMEDA	= N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin
TMSCN	= Trimethylsilylcyanid
TsOH	= p-Toluolsulfonsäure

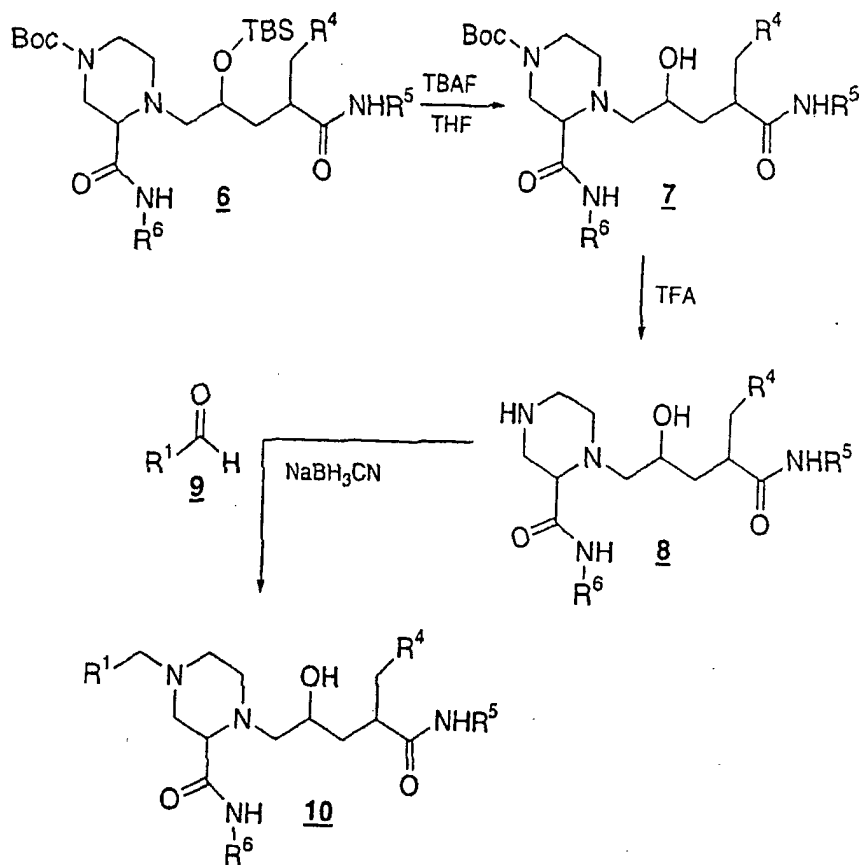
**[0114]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können leicht gemäß den nachfolgenden Reaktionsschemata und Beispielen oder Modifikationen davon unter Verwendung leicht erhältlicher Ausgangsmaterialien, Reagenzien und herkömmlichen Syntheseverfahren hergestellt werden. Bei diesen Reaktionen ist es auch möglich, von Varianten gebraucht zu machen, die ihrerseits den Fachleuten bekannt sind, die jedoch nicht in größerem Detail genannt sind. Ferner werden andere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Erfindung dem Fachmann im Hinblick auf die folgenden Reaktionsschemata und Beispiele offensichtlich sein. Sofern nichts anderes angegeben ist, sind alle Variablen wie oben definiert.

**[0115]** Die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann auf sequentiellen oder konvergenten Synthesewegen erfolgen, wie es in den nachstehenden Schemata 1–8 gezeigt ist. Eine Verbindung der Formel (I) kann gemäß Schema 1 hergestellt werden, wobei Verbindung I leicht durch Literaturverfahren, die bei Dorsey et al., J. Med. Chem. 1994, 37: 3443–3451, und auch in der US 5413999 beschrieben sind, hergestellt werden. Die Behandlung der Hydroxylverbindung 1 mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Lutidin in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, ergibt Triflat 2. Die Verdrängung des Triflats mit Piperazin 3 findet beim Erwärmen in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Isopropanol, statt und ergibt Lacton 4. Die Hydrolyse des Lactons 4 mit wässrigem Lithiumhydroxid ergibt die Hydroxysäure, die mit einer Standard-Silylschutzgruppe, wie z. B. t-Butyldimethylsilyl, durch Umsetzung mit entweder t-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol in einem inerten Lösungsmittel oder durch Umsetzung mit dem Silyltriflat und Diisopropylethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, zweckmäßig geschützt werden kann. Die milde wässrige Hydrolyse des Silylesters ergibt die geschützte Hydroxysäure 5. Die Amidkupplung von Verbindung 5 mit NH<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, um 6 zu erhalten, wird typischerweise durch das Carbodiimidverfahren mit Reagenzien, wie z. B. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und HOBt, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, durchgeführt. Andere Verfahren zur Bildung der Amid- oder Peptidbindung sind u. a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die synthetischen Wege über ein Säurechlorid, Azid, gemischtes Anhydrid oder einen aktivierten Ester. Die Silylschutzgruppe wird mit Fluorid entfernt, um zu Verbindung 7 zu gelangen. Die BOC-Schutzgruppe am Amin wird anschließend mit einer starken Säure, wie z. B. Trifluoressigsäure oder Salzsäure, in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, entfernt, um das vorletzte Zwischenprodukt 8 zu ergeben. Das vorletzte Zwischenprodukt 8 wird dann mit dem erwünschten Aldehyd 9 und einem Reduktionsmittel, wie z. B. Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, umgesetzt, um Verbindung 10 zu ergeben.

## SCHEMA 1

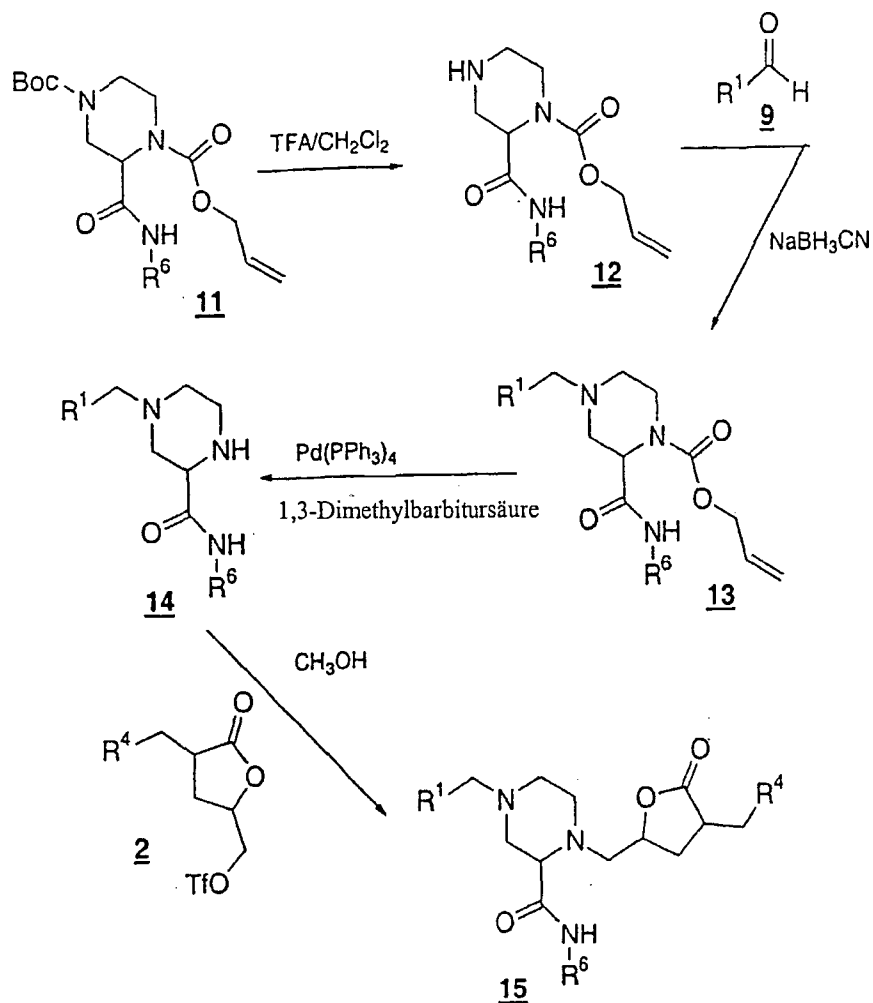


SCHEMA 1 (Fortsetzung)



**[0116]** Ein konvergenterer Weg zu Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist in dem nachstehenden Schema 2 dargestellt. Das orthogonal geschützte Piperazin **11** kann selektiv von der Schutzgruppe befreit werden. Die BOC-Schutzgruppe kann durch Behandlung mit starken Säuren, wie z. B. Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder HCl in Methanol, entfernt werden. Das resultierende Amin **12** kann dann mit einem Aldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z. B. Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid, umgesetzt werden, um Piperazin **13** zu ergeben. Die Entfernung der Alloc-Schutzgruppe erfolgt leicht mit einem Palladiumkatalysator in Gegenwart eines nukleophilen Einfangmittels, wie z. B. 1,3-Dimethylbarbitursäure, oder wie in J. Org. Chem. 1993, 58, 6109–6114, beschrieben. Die Verdrängung des Triflats von **2** mit Piperazin **14** wie in Schema 1 ergibt Lacton **15**, das anschließend durch Nacharbeiten des in Schema 1 gezeigten Weges in Verbindungen der vorliegenden Erfindung umgewandelt wird.

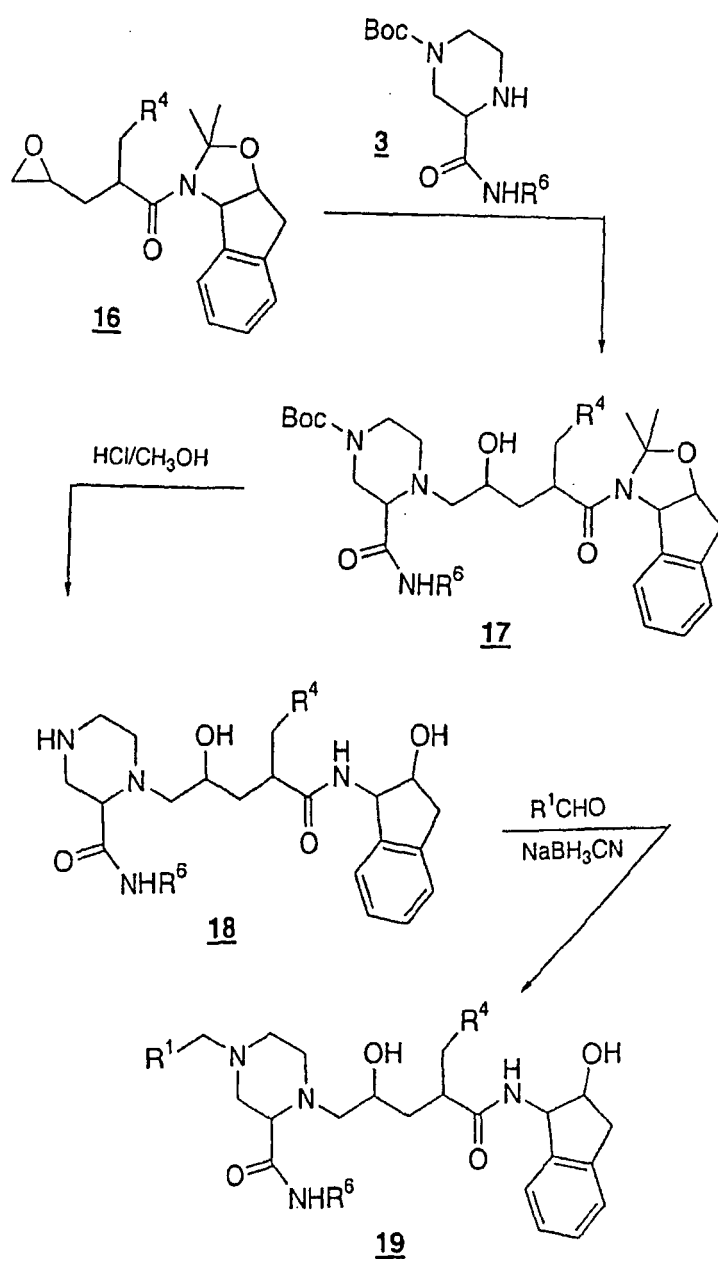
SCHEMA 2



**[0117]** Ein alternativer Weg zu den vorliegenden Verbindungen ist in Schema 3 am Beispiel von  $\text{NH}_2\text{R}^5 = \text{Aminoindanol}$  dargestellt. Verbindung 16 kann leicht gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren, einschließlich denjenigen, die in Tetrahedron Letters 1995, 36: 2195–2198, und US 5646148, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, beschrieben sind, hergestellt werden. Wie in Teil A von Schema 3 gezeigt, kann die Epoxidöffnung durch Erwärmen von Piperazin 3 und dem Epoxid in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Die saure Entfernung der Schutzgruppen kann durch Behandlung mit Salzsäure in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, erreicht werden. Das resultierende Zwischenprodukt 18 wird anschließend wie in Schema 1 reduktiv aminiert, um die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu ergeben. Alternativ kann, wie in Teil B von Schema 3 gezeigt, die Epoxidöffnung mit voll entwickeltem Piperazin 14 durchgeführt werden, um 20 zu ergeben. Wiederum wird die Schutzgruppe mit starker Säure entfernt, um 19 zu ergeben.

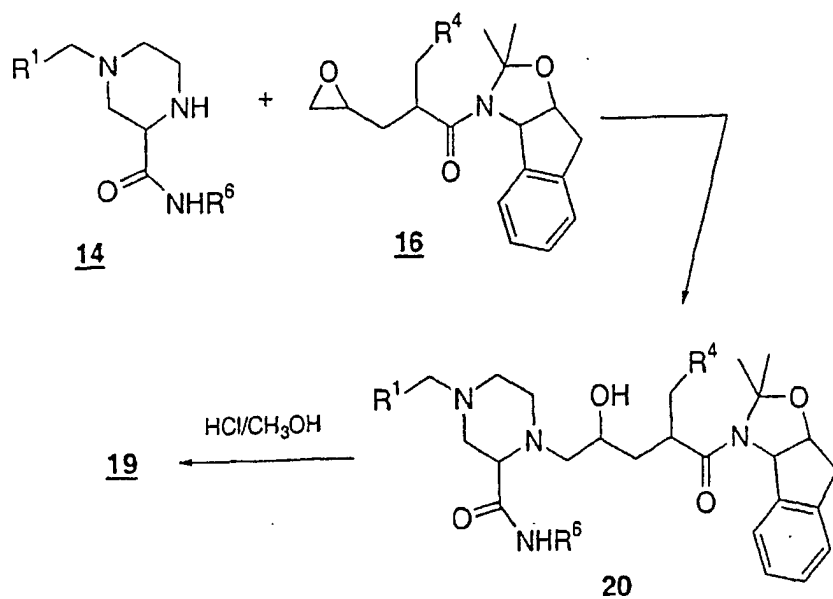
## Schema 3

## Teil A





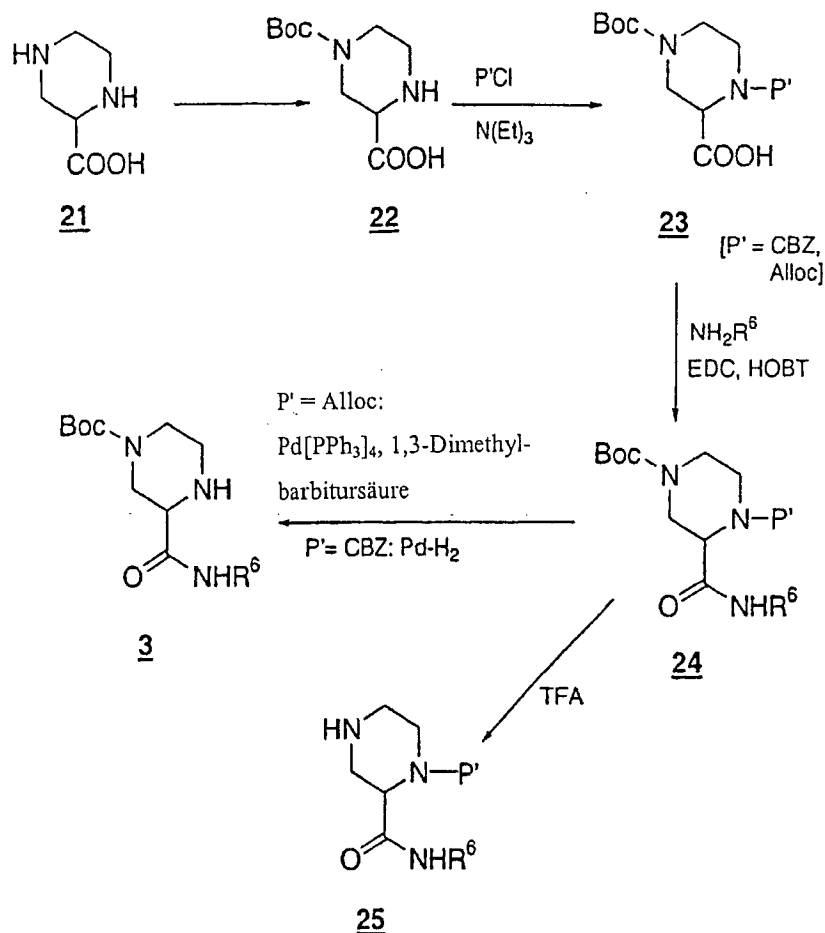
## Teil B



**[0118]** Zwischenprodukte der Formel  $\text{NH}_2\text{R}^5$  können durch die Literaturverfahren, einschließlich denjenigen, die in Tetrahedron Letters 1991, 32: 711–714, Tetrahedron Letters 1995, 36: 3993–3996, und Synthesis 1998, 938–961, ohne jedoch beschränkt zu sein, zu finden sind, hergestellt werden. Ein Verfahren zur Herstellung von cis-Aminochromanolen durch stereoselektive bromwasserstoffgeförderte Hydrierung eines  $\alpha$ -Hydroxyoxims ist von Davies et al., Tetrahedron Letters 2000, 41: 8021–8025, beschrieben.

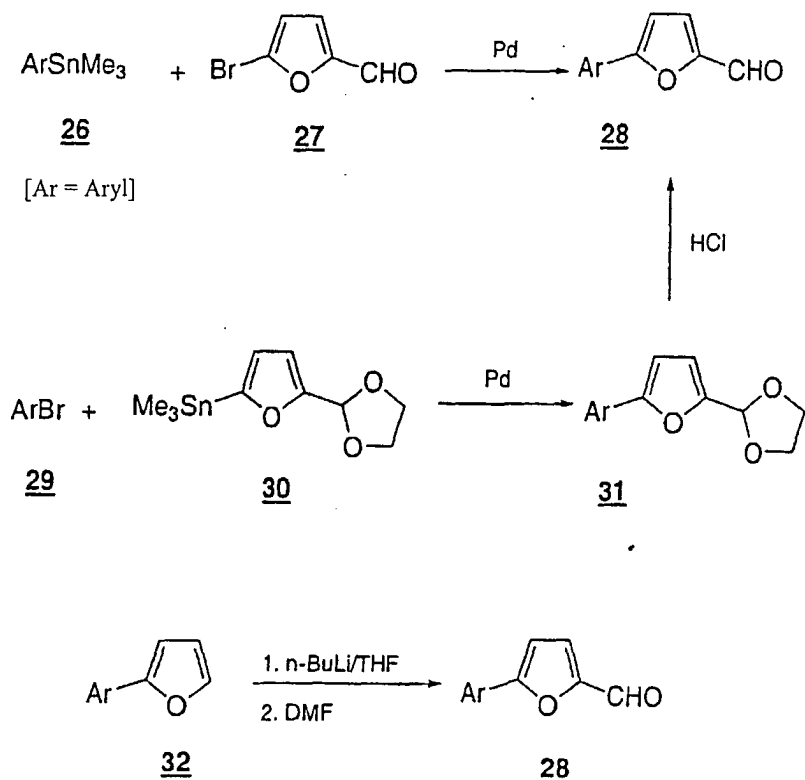
**[0119]** Piperazin-Zwischenprodukte werden leicht aus der bekannten Piperazincarbonsäure 21 hergestellt, die wie in Hel. Chem. Acta. 1960, 43: 888–896, beschrieben hergestellt werden kann. Der selektive einfache Schutz des Piperazins wird durch Verwendung von BOC-Anhydrid wie in Tetrahedron Letters 1989, 30: 5193–5196, beschrieben durchgeführt. Das verbliebene ungeschützte Amin kann dann mit irgendeinem aus einer Reihe von Chlorformiaten, einschließlich Allylchlorformiat oder Benzalchlorformiat, geschützt werden, um 23 zu ergeben. Die Amidkupplungen von 23 mit  $\text{NH}_2\text{R}^6$ , um 24 zu ergeben, werden durch Standard-Amidkupplungsreaktionen wie oben beschrieben durchgeführt. Viele  $\text{NH}_2\text{R}^6$ -Amine sind im Handel erhältlich, und andere können durch Literaturverfahren hergestellt werden, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, diejenigen, die in Tetrahedron Letters 1990, 40, 3831–3834, beschrieben sind. Die saure Entfernung der BOC-Schutzgruppe wie zuvor ergibt 25. Die Alloc-Gruppe kann wie zuvor entfernt werden. Die CBZ-Gruppe wird leicht durch Hydrogenolyse mit einem Palladiumkatalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol oder Ethanol, entfernt. Die Entfernung der Schutzgruppen kann auch durch eine Reihe von im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen, wie z. B. diejenigen, die in Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1991, beschrieben sind. Diese von der Schutzgruppe befreiten Zwischenprodukte werden dann durch die in den Schemata 1, 2 und 3 gezeigten Synthesewege auf Verbindungen der vorliegenden Erfindung übertragen.

Schema 4



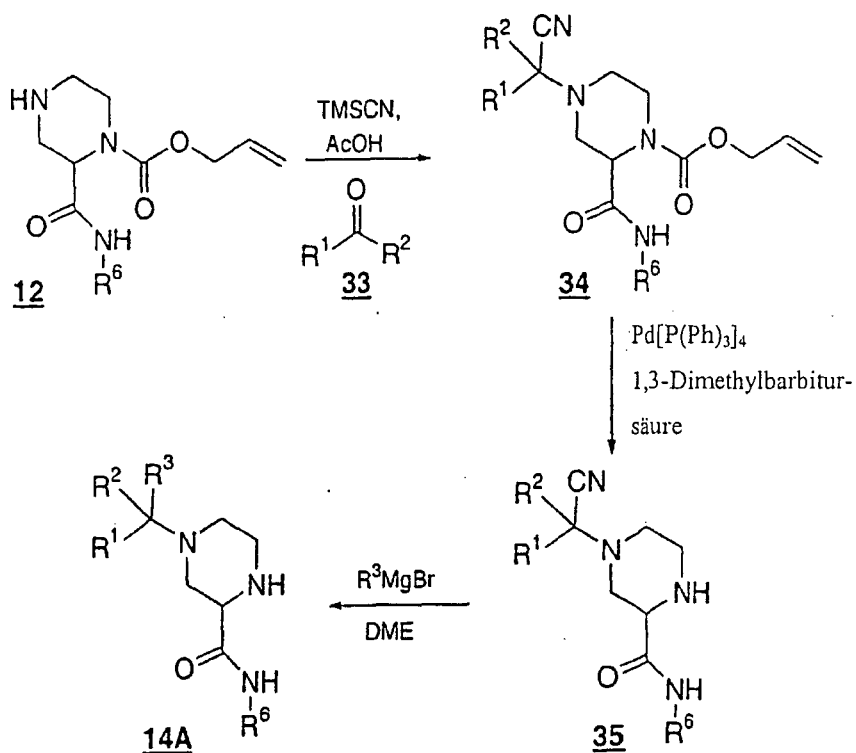
**[0120]** Die erwünschten Aldehyd-Zwischenprodukte sind in vielen Fällen im Handel erhältlich (z. B. von Aldrich Chemical). Andere Aldehyde von Interesse können durch Literaturverfahren, einschließlich klassischer Verfahren, die den Fachleuten bekannt sind, hergestellt werden. Stille- und Suzuki-Kupplungen von im Handel und leicht erhältlichen Aryl- und Heteroaryl-Halogeniden, Aryltrialkylstannanen und Arylboronsäuren ergeben ebenfalls die erwünschten Aldehyde, wie es für Bromfuran in dem nachstehenden Schema 5 veranschaulicht ist. Aldehyd 27 kann mit Trialkylarylstannan 26 in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durch das Verfahren von Gronowitz et al., J. Heterocyclic Chem. 1995, 35: 771, umgesetzt werden, um 28 zu ergeben. Alternativ kann Trialkylstannan 30 mit 29 gekuppelt werden, um 31 zu ergeben, welches dann unter milden Bedingungen mit verdünnter Salzsäure von der Schutzgruppe befreit werden kann, um 28 zu ergeben. Andere Aldehyde sind durch Metallhalogen austausch, gefolgt von Anionenquenchen mit DMF, wie von Vogel et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1974, 37, beschrieben erhältlich. Die Metallierung einer Biaryl- oder Heterobiarylverbindung, wie z. B. 32, mit einer starken Base, wie z. B. n-Butyllithium bei niedriger Temperatur in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. THF, gefolgt von Anioneneinfang mit DMF, ergibt Aldehyde, wie z. B. 28.

Schema 5



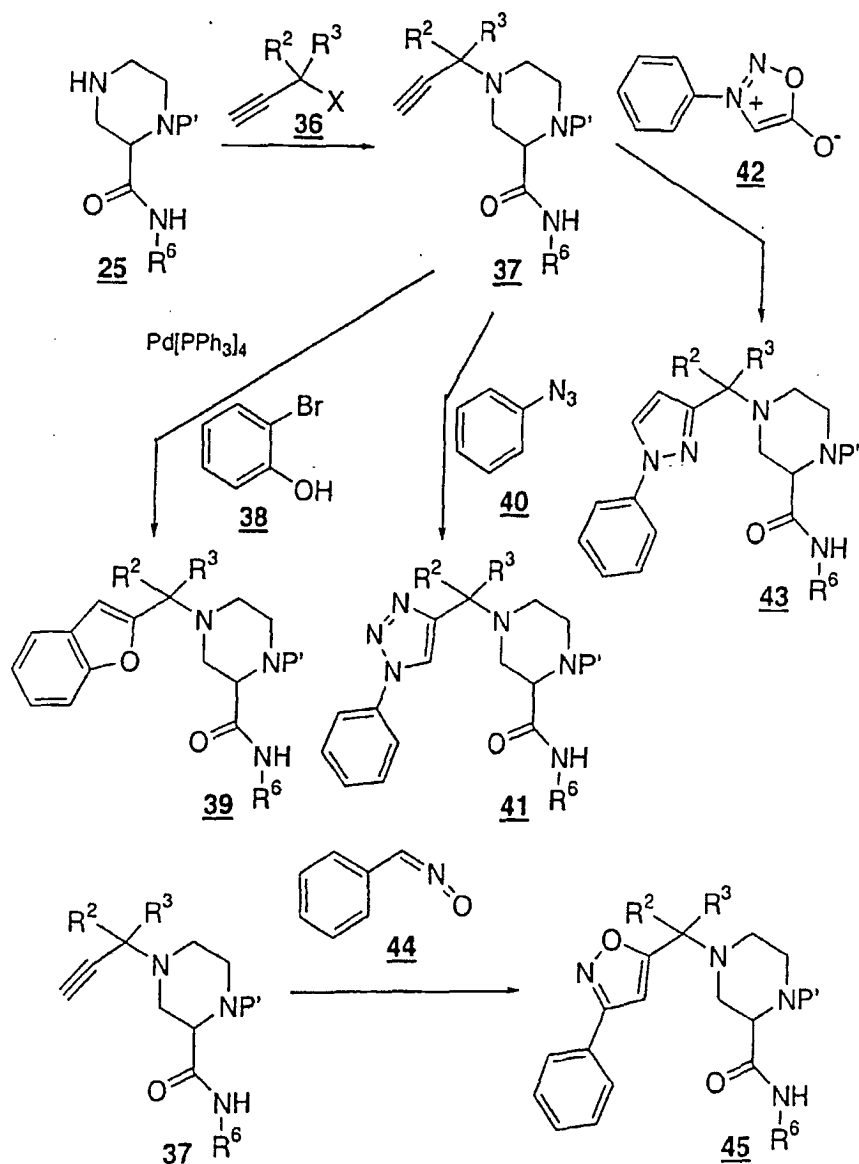
[0121] Wenn R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Alkyl sind, können die notwendigen Zwischenprodukte wie in dem obigen Schema 6 gezeigt gebildet werden. Piperazin 12 kann mit TMSCN und einem Keton in Essigsäure gemäß dem in J. Org. Chem. 1990, 55, 4207–4209, beschriebenen Verfahren behandelt werden. Die Alloc-Schutzgruppe wird wie in Schema 4 beschrieben entfernt und das resultierende Zwischenprodukt 35 dann mit einem Überschuss an Grignard behandelt, um die gem-Dialkylverbindung 14A zu ergeben. Dieses Zwischenprodukt wird dann durch die in den obigen Schemata 2 und 3 beschriebene Chemie in die Verbindungen der vorliegenden Erfindung umgewandelt.

Schema 6



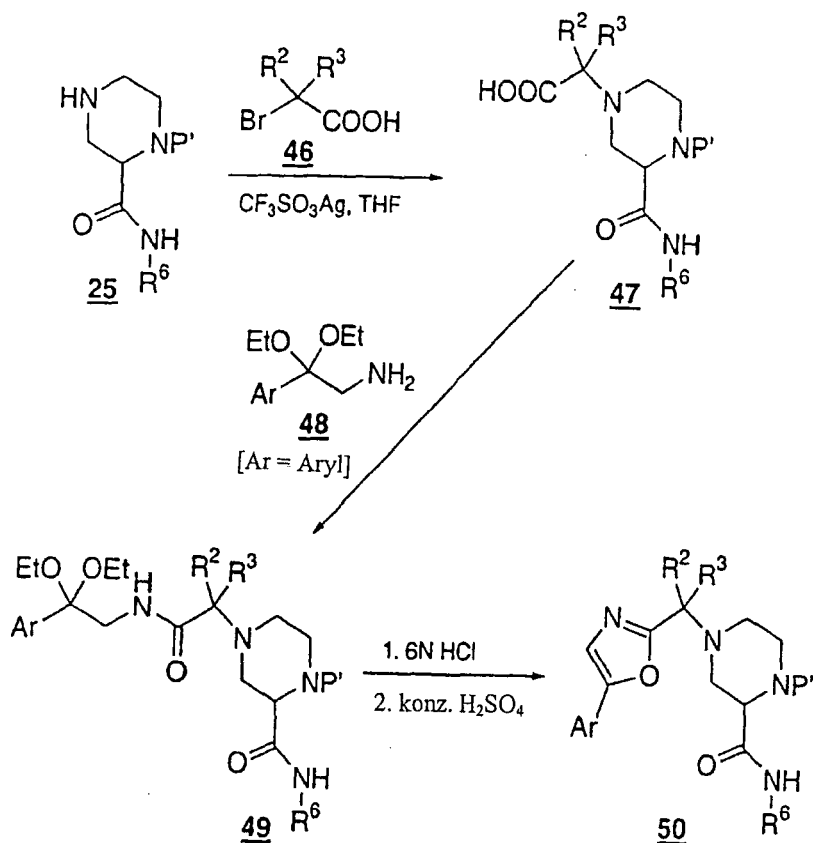
[0122] Ein zusätzlicher Weg zu Zwischenprodukten, wie z. B. 14A, bei denen  $R^2$  und  $R^3$  Alkyl oder Cycloalkyl sind, ist in dem nachstehenden Schema 7 gezeigt. Die Alkylierung von Piperazin 25, wobei  $P'$  eine geeignete Schutzgruppe ist, wie z. B. eine der oben beschriebenen Schutzgruppen, mit Alkylierungsmittel 36 wird zweckmäßigerweise in Gegenwart von Kupferoxid, Kupfer und tertiärer Aminbase gemäß den in J. Org. Chem. 1996, 61: 6517–6522, J. Am. Chem. Soc. 1960, 4908, und J. Org. Chem. 1994, 59: 2282–2284, beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei  $R^2$  und  $R^3$  Alkyl oder Cycloalkyl sind und X eine Abgangsgruppe ist, wie z. B. Brom, Chlor, Mesylat, Triflat oder Phosphonat. Heterocyclen von Interesse können aus dem acetylenischen Piperazin 37 durch Anwendung von den Fachleuten bekannter Chemie hergestellt werden. Zum Beispiel können Zwischenprodukte, wie z. B. 39, durch die Umsetzung von Iod- oder Bromphenolen wie 38 mit 37 gemäß den Verfahren von Castro et al., J. Org. Chem. 1966, 31: 4071–4078; Larock et al., J. Org. Chem. 1995, 60: 3270, oder Arcadi et al., Synthesis 1986, 749, gebildet werden. Triazol-Zwischenprodukte 41 sind leicht aus der Reaktion von 37 und Aryl- oder Heteroarylaziden wie für Phenylazid 40 gezeigt in einem inerten hochsiedenden Lösungsmittel, wie z. B. Dichlorbenzol, gemäß dem Verfahren von Sakamoto et al. wie in Heterocycles 1993, 35: 1273, beschrieben erhältlich. Sydnone, wie z. B. 42, sind durch Verfahren erhältlich, die detailliert in J. Heterocycl. Chem. 1992, 29: 1013–1015, beschrieben sind. Sie können gemäß dem Verfahren von Gotthardt et al. wie in Chem. Ber. 1968, 101: 536, beschrieben mit 37 umgesetzt werden, um Pyrazole, wie z. B. 43, zu ergeben. Isoxazol-Zwischenprodukte, wie z. B. 45, können durch Behandlung des Piperazin 37 mit Nitronen, wie z. B. 44 in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie z. B. Nitrobenzol, wie in Liebigs Ann. Chem. 1992, 947–952, beschrieben gebildet werden. Jedes dieser Piperazin-Zwischenprodukte kann durch die in den obigen Schemata 1–3 beschriebene Chemie in Verbindungen der vorliegenden Erfindung umgewandelt werden.

Schema 7

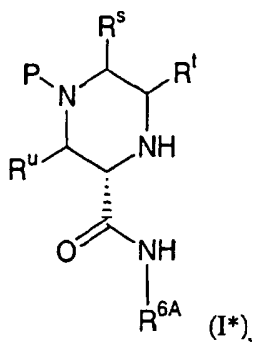


**[0123]** Oxazolylpiperazin-Zwischenprodukte, wie z. B. 50, sind durch den in Schema 8 gezeigten Weg erhältlich. Die Alkylierung von Piperazin 25 mit Bromsäure 46 in Gegenwart von Silbertriflat in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. THF, gemäß den in J. Org. Chem. 1995, 60: 4013–4016, beschriebenen Verfahren ergibt 47. Die Amidkupplung von Amin 48 mit Säure 47 um 49 zu ergeben, kann durch irgendwelche der oben beschriebenen Verfahren erfolgen, einschließlich des EDC/HOBT-Verfahrens. Amine, wie z. B. 48, werden durch die in Org. Synth. 1986, 64: 19–26, und Tetrahedron Letters 1999, 40: 6739–6743, beschriebene Chemie hergestellt. Die Oxazolbildung wird durch die Einwirkung einer starken Säure, wie z. B. Schwefelsäure, auf 49 in einem inerten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur oder wie in J. Med. Chem. 1996, 39: 2753–2763, beschrieben bewirkt, um Zwischenprodukt 50 zu ergeben. Wiederum können Zwischenprodukte, wie z. B. diese, durch Synthesewege, die in den Schemata 1, 2 und 3 gezeigt sind, in Verbindungen der vorliegenden Erfindung umgewandelt werden.

Schema 8

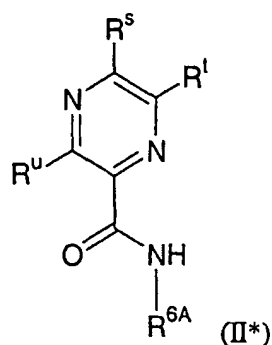


**[0124]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung eines stickstoffgeschützten Piperazincarboxamids der Formel (I\*):

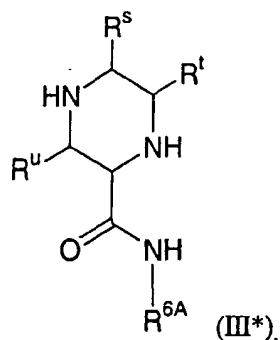


wobei das Verfahren umfasst:

(A) Hydrierung eines Pyrazincarboxamids der Formel (II\*):



in einem Lösungsmittel, um das entsprechende Piperazincarboxamid der Formel (III\*) zu ergeben:



(B) Abtrennen des S-Carboxamid-Isomers von Verbindung III\* durch:

- (b1) Bilden einer Lösung, die Verbindung III\*, eine chirale Säure und Lösungsmittel enthält,
- (b2) Kristallisieren eines Salzes aus der Lösung, das überwiegend entweder das S- oder das R-Isomer enthält,
- (b3) wenn die ausgefällten Salzkristalle überwiegend aus dem erwünschten Isomer bestehen, Abtrennen der Salzkristalle von der Stammlösung, und
- (b4) wenn die Stammlösung überwiegend aus dem erwünschten Isomer besteht, Abtrennen der Salzkristalle von der Stammlösung und Gewinnen des Isomers aus der Stammlösung, und
- (C) Aufbrechen des abgetrennten kristallinen Salzes des S-Carboxamid-Isomers durch Behandlung des Salzes mit Base und Behandlung des freien S-Isomers mit einem stickstoffschützenden Mittel, um Piperazinamid (I\*) zu ergeben,

wobei

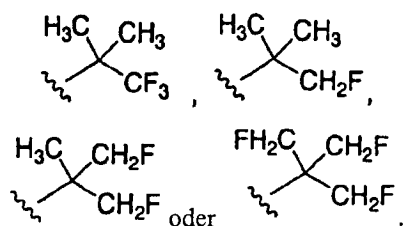
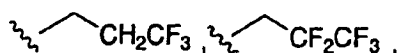
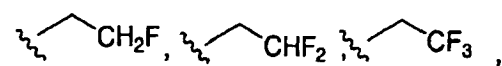
P eine stickstoffschützende Gruppe ist,

$R^{6A}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist und

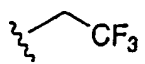
jeder der Reste  $R^s$ ,  $R^t$  und  $R^u$  unabhängig Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $-C(=O)R^w$ ,  $-COOR^w$  oder  $-C(=O)NR^wR^z$  ist, wobei  $R^w$  und  $R^z$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind.

**[0125]** Die Piperazincarboxamide der Formel I\* eignen sich als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Verbindungen der Erfindung, wie sie oben beschrieben wurden. Bei diesem Verfahren ist die Gruppe  $R^{6A}$  in den Verbindungen I\*, II\* und III\* Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl. Bei einer Ausführungsform ist  $R^{6A}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl. Bei einer weiteren Ausführungsform ist  $R^{6A}$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl usw.). Bei einem Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist  $R^{6A}$  t-Butyl.

**[0126]** Bei noch einer weiteren Ausführungsform ist  $R^{6A}$  fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl. Bei einem Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist  $R^{6A}$ :



[0127] Bei einem weiteren Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist R<sup>6A</sup>



[0128] Bei dem Verfahren ist jeder der Reste R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C(=O)R<sup>w</sup>, -COOR<sup>w</sup> oder -C(=O)NR<sup>w</sup>R<sup>z</sup>, wobei R<sup>w</sup> und R<sup>z</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind. Bei einer Ausführungsform ist einer der Reste R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C(=O)R<sup>w</sup>, -COOR<sup>w</sup> oder -C(=O)NR<sup>w</sup>R<sup>z</sup>, und die anderen zwei der Reste R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> sind Wasserstoff. Bei einer weiteren Ausführungsform ist jeder der Reste R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> Wasserstoff.

[0129] P in Verbindung I\* ist eine stickstoffschützende Gruppe. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zum Schutz von Stickstoff durch diese Gruppen sind u. a. diejenigen, die in Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, Hrsg., Plenum Press, 1973; Thodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1985; und W. Greene und P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind.

[0130] Bei einer Ausführungsform ist P: (a) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)oxycarbonyl, (b) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl)oxycarbonyl, (c) Benzyloxycarbonyl, wobei das Benzyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Halogen, (d) Benzyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Halogen, (e) Trihalogenacetyl oder (f) Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)silyl. Beispielhafte Schutzgruppen sind u. a. t-Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, Trifluoracetyl, Trimethylsilyl oder Triethylsilyl. Bei einem Aspekt des Verfahrens der Erfindung ist P t-Butyloxycarbonyl.

[0131] In Schritt A des Verfahrens der Erfindung wird das Pyrazincarboxamid der Formel II\* in einer Mischung mit einem Lösungsmittel hydriert, gegebenenfalls in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, um das entsprechende Piperazincarboxamid zu bilden.

[0132] Geeignete Lösungsmittel sind u. a. organische Verbindungen oder Mischungen davon, die unter den in Schritt A eingesetzten Reaktionsbedingungen chemisch inert sind und die während der Hydrierung Verbindung II\* auch auflösen, suspendieren und/oder dispergieren können. Geeignete Lösungsmittel können ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus linearen und verzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkanen, linearen und verzweigten halogenierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanen, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanen, aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Kohlenwasserstoffen, Dialkylethern, wobei jedes Alkyl unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Dialkoxyalkanen, cyclischen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Ethern und -Diethern, aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-Ethern und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylalkoholen. Beispielhafte Lösungsmittel sind u. a. Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan (DCE), 1,1,2-Trichlorethan (TCE), 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Cyclohexan, Toluol, o- und m- und p-Xylol, Ethylenbenzol, Ethylether, MTBE, THF, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan (DME), Anisol, Phenetol, Methanol, Ethanol n- und iso-Propanol und tert.-Butylalkohol.

[0133] Bei einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus linearen und verzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanen, Dialkylethern, wobei jedes Alkyl unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist, cyclischen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Ethern und -Diethern und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylalkoholen. Bei einem weiteren Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist das Lösungsmittel ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylalkohol. Bei einem weiteren Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist das Lösungsmittel Methanol oder Ethanol.

**[0134]** Das Lösungsmittel kann auch eine Mischung sein, die Wasser und einen oder mehrere organische Co-Lösungsmittel enthält. Geeignete Co-Lösungsmittel sind u. a. die in den vorhergehenden zwei Abschnitten genannten organischen Lösungsmittel. Bei einer Ausführungsform ist das Co-Lösungsmittel ein einwertiger C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol. Bei einem weiteren Aspekt dieser Ausführungsform ist das Co-Lösungsmittel Methanol oder Ethanol. Das Wasser kann etwa 5 bis etwa 95 Volumenprozent ausmachen, basierend auf dem Gesamtvolumen des Lösungsmittels.

**[0135]** Die Hydrierung von Pyrazincarboxamid II\* kann innerhalb eines großen Temperaturbereichs durchgeführt werden, obwohl die Temperatur typischerweise im Bereich von etwa -25 bis etwa 200°C (z. B. von etwa -20 bis etwa 100°C) liegt. Bei einer Ausführungsform liegt die Temperatur im Bereich von etwa 0 bis etwa 80°C. Bei einer weiteren Ausführungsform beträgt die Temperatur etwa 15 bis etwa 60°C.

**[0136]** Der Druck ist kein entscheidender Aspekt des Verfahrens der Erfindung, obwohl Atmosphären- und Superatmosphärendrücke zweckdienlich erscheinen. Bei einer Ausführungsform beträgt der Druck etwa 15 psia (103 kPa). Bei einer weiteren Ausführungsform liegt der Druck im Bereich von etwa 10 psia (68,9 kPa) bis etwa 10000 psia (68950 kPa) (z. B. von etwa 50 psia (345 kPa) bis etwa 1000 psia (6895 kPa)).

**[0137]** Bei einer Ausführungsform wird die Hydrierung bei einer Temperatur im Bereich von etwa 10 bis etwa 100°C und bei einem Druck von etwa 2 psig (115 kPa) bis etwa 1000 psig (6996 kPa) durchgeführt. Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Hydrierung bei einer Temperatur im Bereich von etwa 15 bis etwa 60°C und bei einem Druck im Bereich von etwa 5 psig (135,8 kPa) bis etwa 40 psig (377,1 kPa) durchgeführt.

**[0138]** Jeder beliebige Katalysator, der in der Lage ist, die Hydrierung des Pyrazinrings in Verbindung II\* zu beschleunigen, kann bei dem Verfahren der Erfindung eingesetzt werden. Typischerweise umfasst der Katalysator ein oder mehrere Übergangsmetalle oder Verbindungen davon, und insbesondere umfasst er ein oder mehrere Gruppe-VIII-Metalle (oder Verbindungen davon), wie sie in dem Periodensystem der Elemente (siehe z. B. die 78. Auflage des Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press (1997)) angegeben sind. Die Metalle können in elementarer Form oder als Verbindungen (z. B. als Oxide, Hydroxide oder Halogenide) eingesetzt werden. Geeignete Hydrierkatalysatoren sind u. a. Palladium, Rhenium, Rhodium, Platin oder Nickel. Der Katalysator kann geträgert oder ungeträgert sein. Geeignete Katalysatorträger sind u. a. Kohlenstoff, Kieselgel, Aluminiumoxid, Siliciumcarbid, Aluminiumfluorid und Calciumfluorid. Palladium ist zur Verwendung bei dem Verfahren der Erfindung besonders geeignet. Beispielhafte Palladiumkatalysatoren sind u. a. Pd Black (d. h. feine metallische Palladiumteilchen), Pd/C (d. h. Palladium auf einem Kohlenstoffträger) und Pd(OH)<sub>2</sub>/C.

**[0139]** Die Wasserstoffquelle ist typischerweise ein Wasserstoffgas, gegebenenfalls in einem Gemisch mit einem Trägergas, das für das Verfahren der Erfindung inert ist (z. B. Stickstoff oder ein Edelgas, wie z. B. Helium oder Argon).

**[0140]** Die Hydrierung kann chargenweise oder kontinuierlich in verschiedenen Arten von Reaktoren erfolgen, wie z. B. in einem Festbettreaktor oder einem Schlämmreaktor mit Rührwerk, wobei die Aufschlämmung aus Gas, Lösungsmittel, Pyrazincarboxamid II\* und Katalysator kontinuierlich durch mechanische oder gasförmige Mittel gerührt wird. Ein geeignetes Reaktionsgefäß für chargenweise Hydrierungen in relativ kleinem Maßstab ist ein Autoklav, der mit einem Rühren oder Schüttler zur Bewegung der Reaktionsmischung ausgestattet ist. In einem Chargenverfahren ist die Zugabereihenfolge von Pyrazincarboxamid II, Lösungsmittel und Hydrierkatalysator zum Reaktionsgefäß (hierin als Reaktions-"Topf" genannt) nicht von entscheidender Bedeutung. Die Reaktionskomponenten können zum Beispiel gleichzeitig entweder zusammen oder getrennt zugegeben werden, oder sie können nacheinander in einer beliebigen Reihenfolge zugegeben werden. Bei einer Ausführungsform wird Verbindung II, die zuvor mit Lösungsmittel vermischt wurde, zu dem Reaktionsgefäß zugegeben, gefolgt von der Zugabe des Katalysators. Die Hydrierung kann dann durch Eintrag von Wasserstoffgas, gegebenenfalls im Gemisch mit einem oder mehreren Inertgasen, in das Gefäß, das die Mischung aus Pyrazincarboxamid II\*, Lösungsmittel und Katalysator enthält, und anschließendes Rühren der Mischung unter denselben Bedingungen erfolgen.

**[0141]** Jede beliebige Menge an Katalysator und Wasserstoff, die zur Bildung von wenigstens etwa Verbindung III\* führt, kann eingesetzt werden. Natürlich ist normalerweise die maximale Umwandlung von Verbindung II\* und die maximale Ausbeute an Verbindung II\* erwünscht, und typischerweise werden entsprechende Anteile an den Reaktanten und Reagenzien, die sich für diesen Zweck eignen, eingesetzt.

**[0142]** Die Aufnahme von Wasserstoff ist kein entscheidender Parameter, obwohl wenigstens eine stöchiometrische Menge Wasserstoffgas typischerweise eingesetzt wird.



**[0143]** Die eingesetzte Katalysatormenge in Schritt A beträgt geeigneterweise wenigstens 0,01 Molprozent an Übergangsmaterial (z. B. Pd) und liegt typischerweise im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 5 (z. B. von etwa 0,1 bis etwa 5) Molprozent Übergangsmetall, bezogen auf die Mole an Übergangsmetall und Verbindung II\* insgesamt. Bei einer Ausführungsform liegt die Menge an Katalysator im Bereich von etwa 1 bis etwa 5 (z. B. von etwa 2 bis etwa 3) Molprozent Übergangsmetall. Bei einer weiteren Ausführungsform umfasst der Katalysator Palladium (z. B. Pd/C oder Pd(OH)<sub>2</sub>/C), und die Menge an Palladiumkatalysator liegt im Bereich von etwa 1 bis etwa 5 Molprozent.

**[0144]** Die Ausbeute an Piperazincarboxamid III\* in Schritt A kann wenigstens etwa 80% betragen (z. B. von etwa 85% bis etwa 99%), und oftmals liegt sie bei wenigstens etwa 85% (z. B. von etwa 90% bis etwa 99%).

**[0145]** Schritt B des Verfahrens der Erfindung umfasst die Abtrennung des S-Carboxamidisomers aus dem racemischen Piperazincarboxamid III\*, das aus dem Hydrierschritt A resultiert, durch Bildung und Trennung von diastereomeren Salzen. Geeignete chirale Säuren zur Verwendung in Schritt (b1) sind u. a. optisch aktive Formen von Weinsäure, Mandelsäure, Camphersäure, 10-Camphersulfonsäure, Pyroglutaminsäure, O,O-Diacetylweinsäure, O,O-Dibenzoylweinsäure, O,O-Di-4-toluylweinsäure und N-Acetylderivate von Aminosäuren, wie z. B. N-Acetylleucin. Eine bevorzugte chirale Säure ist (S)-Camphersulfonsäure oder (R)-Camphersulfonsäure. Die chirale Säure ist speziell (S)-Camphersulfonsäure, und das kristallisierte (S)-Camphersulfonatsalz, das aus dem Kristallisationsschritt (b2) resultiert, ist ein Mono- oder Bissalz des S-Isomers. Die Menge an in Schritt B eingesetzter chiraler Säure liegt typischerweise im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 3 Äquivalenten pro Äquivalent racemisches Piperazincarboxamid III\*.

**[0146]** Das Lösungsmittel kann eine beliebige inerte organische oder anorganische Substanz oder Kombinationen davon sein, die Verbindung III\* und die chirale Säure auflösen kann. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. Wasser, einwertige C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohole (z. B. Methanol, Ethanol, n-Propanol, n-Butanol, n-Pentanol, Isopropanol und sek.-Butylalkohol), mehrwertige C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkohole (z. B. Ethylenglycol, Propylenglycol und Glycerin), C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Nitrile (z. B. Acetonitril und Propionitril), N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-tert.-amide von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäuren (z. B. DMF), aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Ether und -Diether (z. B. Ethylether, MTBE und Dimethoxyethan), cyclische C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Ether und -Diether (z. B. THF und Dioxan) und Kombinationen aus zwei oder mehreren der obigen. Bei einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einwertigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoholen, aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Ethern und -Diethern und cyclischen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Ethern und -Diethern. Bei einem Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist das Lösungsmittel ein Alkohol, wie z. B. Methanol oder Ethanol. Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Lösungsmittel die Kombination aus einem einwertigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol und einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Nitril. Bei einem Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist das Lösungsmittel eine Mischung aus Ethanol und Acetonitril.

**[0147]** Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Lösungsmittel eine Mischung, die Wasser und wenigstens ein organisches Co-Lösungsmittel enthält. Bei einem Aspekt dieser Ausführungsform macht Wasser wenigstens etwa 2 Volumenprozent des Lösungsmittels aus (z. B. etwa 2 bis etwa 95 Volumenprozent), bezogen auf das Gesamtvolumen des Lösungsmittels. Bei einem weiteren Aspekt dieser Ausführungsform enthält das wässrige Lösungsmittel etwa 2 bis etwa 70 Volumenprozent (z. B. etwa 5 bis etwa 50 Volumenprozent) Wasser, wobei der Rest des Lösungsmittels ein organisches Co-Lösungsmittel ist. Geeignete Co-Lösungsmittel sind u. a. die organischen Lösungsmittel, die in dem vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurden. Bei einer Ausführungsform ist das Co-Lösungsmittel ein einwertiger C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkohol, gegebenenfalls in Kombination mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Nitril. Bei einem Aspekt dieser Ausführungsform ist das Lösungsmittel Wasser, Ethanol und Acetonitril.

**[0148]** Die Kristallisation des S- oder R-Isomers, wie sie in dem obigen Schritt (b2) beschrieben ist, kann mit Hilfe von herkömmlichen Verfahren erzielt werden, wie z. B. durch Abkühlen der Lösung oder durch Einengen der Lösung mittels Vakuum oder durch Abdampfen des Lösungsmittels, und gegebenenfalls Animpfen der Lösung mit dem entsprechenden kristallinen Salz. Wenn die resultierenden Kristalle überwiegend aus dem S-Isomer bestehen, können die Kristalle durch Filtration abgetrennt und anschließend gegebenenfalls der Filterkuchen gewaschen und getrocknet werden. Wenn die ausgefallenen Kristalle überwiegend aus dem R-Isomer bestehen, kann aus der Stammlösung ein Salz, das überwiegend das S-Isomer enthält, erhalten werden, wie z. B. durch Eindampfen oder Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum.

**[0149]** Die Ausbeute an dem S-Carboxamidisomer in Schritt B kann in einem Bereich von etwa 20% bis etwa 40% liegen und liegt oft bei etwa 30% bis etwa 40%, bezogen auf das racemische Piperazincarboxamid. (Die auf dem erwünschten S-Enantiomer basierende Ausbeute entspricht dem Doppelten dieser Werte, d. h. von etwa 40% bis etwa 80% und oft von etwa 60% bis etwa 80%.)

**[0150]** Schritt C des Verfahrens der Erfindung umfasst das Aufbrechen des kristallisierten Salzes durch Behandlung des S-Isomer enthaltenden Salzes mit Base und nachfolgender oder gleichzeitiger Behandlung des S-Isomers mit einem stickstoffschützenden Mittel, um Piperazincarboxamid I\* zu ergeben. Geeignete Basen zum Aufbrechen des gewonnenen S-Isomers sind u. a. Basen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten, Alkalimetalloxiden, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxiden von Alkalimetallen, Erdalkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetalloxiden, Tetra(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammoniumhydroxiden und Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminen. Beispielhafte Basen sind u. a. Hydroxide, Carbonate und Oxide von Lithium, Natrium und Kalium; Methoxide, Ethoxide und n- und iso-Propoxide von Lithium, Natrium und Kalium, Tetramethyl- und Tetraethylammoniumhydroxid; Triethylamin; und Diisopropylethylamin. Bei einer Ausführungsform ist die Base ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkalimetallhydroxiden. Bei einem Aspekt der vorliegenden Ausführungsform ist die Base NaOH oder KOH.

**[0151]** Die Base kann auch ein Alkanolamin (z. B. Ethanolamin), ein Hydroxylamin (z. B. Hydroxylamin per se, N-Methylhydroxylamin, N,N-Dimethylhydroxylamin oder N-Ethylhydroxylamin) oder ein Diamin (z. B. Ethylendiamin, Tetramethylethylendiamin oder Hexamethylethylendiamin) sein.

**[0152]** Ein typisches Verfahren kann eine wässrige Base (z. B. wässriges NaOH) einsetzen, wobei das kristallisierte Salz in einem organischen Lösungsmittel aufgeschlämmt wird und die Aufschlammung mit wässriger Base vermischt wird, was zu einer Lösung oder einer zweiphasigen Mischung führt, gefolgt von der Zugabe von und Reaktion mit dem stickstoffschützenden Mittel (z. B. Boc<sub>2</sub>O). Die Bildung der Aufschlammung und der zweiphasigen Mischung/Lösung wird geeigneterweise bei Temperaturen im Bereich von etwa 0 bis etwa 100°C durchgeführt und wird typischerweise bei einer Temperatur von etwa 10 bis etwa 60°C durchgeführt. Bei einer Ausführungsform liegt die Temperatur im Bereich von etwa 15 bis etwa 35°C. Das organische Lösungsmittel kann geeigneterweise ausgewählt sein aus linearen und verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkanen, linearen und verzweigten halogenierten C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkanen, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkanen, aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Kohlenwasserstoffen, Dialkylethern, wobei jedes Alkyl unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl ist, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Dialkoxyalkanen, cyclischen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Ethern und -Diethern, aromatischen C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-Ethern, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Dialkylketonen, wobei jedes Alkyl unabhängig C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl ist, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylestern von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäuren, primären C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylalkoholen, sekundären C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylalkoholen, tertiären C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylalkoholen, primären Amidinen von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäuren, sekundären N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamiden oder tertiären N,N-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamiden von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäuren, aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Nitrilen, aromatischen C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-Nitrilen und Mischungen davon. Beispielhafte Lösungsmittel sind u. a. Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan (DCE), 1,1,2-Trichlorethan (TCE), 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Cyclohexan, Toluol, o- und m- und p-Xylol, Ethylbenzol, Ethylether, MTBE, THF, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan (DME), Anisol, Phenetol, Aceton, Methylethylketon (MEK), Methylacetat, Ethylacetat, IPAc, Ethanol, n- und iso-Propanol, tert.-Butylalkohol, Dimethylformamid (DMF), Acetonitril Propionitril, Benzonitril und p-Tolunitril.

**[0153]** Ein weiteres typisches Verfahren kann eine nichtwässrige Base einsetzen, wobei das kristallisierte Salz in organischem Lösungsmittel, das gegebenenfalls eine kleine Menge Wasser (z. B. etwa 0 bis etwa 10 Volumenprozent) als Co-Lösungsmittel enthält, suspendiert wird, die Suspension mit einer organischen Base vermischt wird und die Mischung bis zur Homogenität gerührt wird, gefolgt von der Zugabe von und Reaktion mit dem stickstoffschützenden Mittel. Die Bildung der Suspension und der homogenen Mischung erfolgt geeigneterweise bei Temperaturen im Bereich von etwa 0 bis etwa 100°C und typischerweise bei einer Temperatur von etwa 10 bis etwa 60°C (z. B. bei etwa 15 bis etwa 35°C). Geeignete organische Lösungsmittel sind u. a. diejenigen, die in dem obigen Abschnitt genannt sind. Bei einer Ausführungsform ist das Lösungsmittel eine Mischung aus aliphatischem C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Nitril und einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonsäure (z. B. eine Mischung aus Acetonitril und Isopropylacetat).

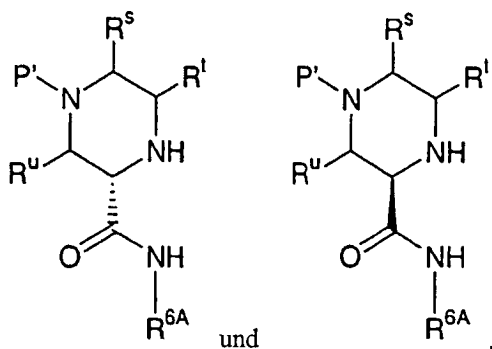
**[0154]** Normalerweise ist es erwünscht, das kristallisierte Salz vollständig aufzubrechen, so dass es als das (S)-Piperazincarboxamid in Form der freien Base erhalten wird. Demgemäß wird die Base typischerweise in einer Menge von wenigstens etwa 2 Äquivalenten pro Äquivalent kristallisiertes Salz eingesetzt.

**[0155]** Die Behandlung mit Base, um das Salz aufzubrechen, in Schritt C umfasst auch die Elution einer Lösung des kristallinen Salzes durch eine geeignete Ionenaustauschsäule, so dass die chirale Säule und das Piperazinamid getrennt eluieren. Die Lösung des kristallinen Salzes kann durch Auflösen der in Schritt B erhaltenen Salzkristalle in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. den oben in der Beschreibung von Schritt B angegebenen Lösungsmitteln) hergestellt werden. In dem Fall, wo die erwünschten Salzkristalle in der Stammlösung von Schritt B vorliegen (d. h. Schritt (b4)), kann die Stammlösung direkt durch die Säule geleitet und dabei eine Isolierung des Salzkristalls vermieden werden. Das eluierte Piperazincarboxamid kann dann mit einem geeigneten stickstoffschützenden Mittel umgesetzt werden, um Verbindung I\* zu ergeben.

**[0156]** Obwohl eine beliebige Menge des stickstoffschützenden Mittels eingesetzt werden kann, die zur Bildung von wenigstens etwas Verbindung I\* führt, ist die typischerweise eingesetzte Menge an Mittel diejenige, welche die Umwandlung des S-Isomers von III\* in I\* maximiert. Demgemäß beträgt die Menge an stickstoffschützendem Mittel geeigneterweise wenigstens etwa 1 Äquivalent pro Äquivalent III\*. Bei einer Ausführungsform liegt die Menge an stickstoffschützendem Mittel im Bereich von etwa 1 bis etwa 1,5 Äquivalenten pro Äquivalent III\*.

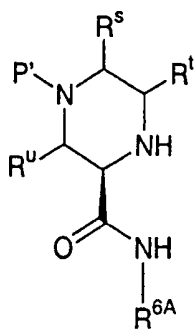
**[0157]** Ausbeuten von wenigstens etwa 85% (z. B. von etwa 90% bis etwa 99%) für Verbindung 1\* können in Schritt C erhalten werden.

**[0158]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Racemisierung eines optisch reinen oder angereicherten Piperazincarboxamids, ausgewählt aus:



umfassend die Behandlung des Piperazincarboxamids mit einer starken Base in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis etwa 250°C, wobei P' entweder Wasserstoff oder eine wie oben definierte stickstoffschützende Gruppe P ist, und R<sup>6A</sup>, R<sup>S</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> jeweils wie oben definiert sind. Geeignete starke Basen sind u. a. Alkalimetallhydroxide und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxide von Alkalimetallen. Beispielhafte starke Basen sind u. a. die Methoxide, Ethoxide, n- und iso-Propoxide und tert.-Butoxide von Lithium, Natrium und Kalium. Geeignete Lösungsmittel sind u. a. die organischen Lösungsmittel, die oben als in Schritt C geeignet angegeben sind. Die Reaktionstemperatur liegt typischerweise im Bereich von etwa 40 bis etwa 120°C.

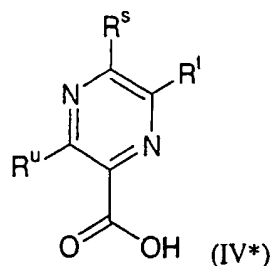
**[0159]** Bei einer Ausführungsform des Racemisierungsverfahrens ist das Ausgangs-Piperazincarboxamid das R-Isomer:



**[0160]** Die Stammlösung aus Schritt (b3) oder die Salzkristalle aus Schritt (b4) können eine Quelle des R-Isomers sein, wobei das diastereomere Salz, welches das Isomer enthält, durch Behandlung mit einer Base auf die gleiche Weise wie oben in Schritt C für das S-Isomer beschrieben aufgebrochen werden kann, um das R-Isomer zu ergeben. Wenn es racemisiert ist, kann das Piperazincarboxamid dem wie in dem obigen Schritt B beschriebenen Auftrennverfahren unterworfen werden, um zusätzliche Mengen an dem erwünschten S-Isomer zu erhalten.

**[0161]** Eine Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren, welches die oben genannten Schritte A, B und C umfasst und das ferner umfasst:

(Z) Umsetzung einer Pyrazincarbonensäure der Formel (IV\*):



mit  $R^{6A}NH_2$  oder einem Säuresalz davon in Gegenwart eines Kupplungsmittels, um Pyrazincarboxamid II\* zu ergeben,  
wobei  $R^{6A}$ ,  $R^s$ ,  $R^t$  und  $R^u$  jeweils wie oben definiert sind.

**[0162]** Säuresalze des Amins,  $R^{6A}NH_2$ , die sich zur Verwendung in Schritt Z eignen, sind u. a. Salze von anorganischen Säuren (z. B. HCl, Schwefelsäure, Salpetersäure usw.) und von organischen Säuren (z. B. Essigsäure, Trifluoressigsäure, Alkyl- und Arylsulfonsäuren usw.).

**[0163]** Obwohl eine beliebige Menge der Verbindung IV\* eingesetzt werden kann, die zur Bildung von wenigstens etwas Verbindung II\* führt, ist normalerweise die maximale Umwandlung von Verbindung IV\* und die maximale Ausbeute an Verbindung II\* erwünscht. Demgemäß beträgt die typischerweise eingesetzte Menge an Verbindung IV\* in Schritt Z wenigstens etwa 1 Äquivalent pro Äquivalent Amin. Bei einer Ausführungsform liegt die Menge an Verbindung IV\* im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 5 Äquivalenten pro Äquivalent Amin. Bei einer weiteren Ausführungsform liegt die Menge an Verbindung IV\* im Bereich von etwa 0,9 bis etwa 2 (z. B. von etwa 1 bis etwa 1,5) Äquivalenten pro Äquivalent Amin.

**[0164]** Das Kupplungsmittel in Schritt Z kann eine beliebige organische Verbindung sein, welche die Amidierung der Carbonsäuregruppe in IV\* durch  $R^{6A}NH_2$  fördert. Geeignete Kupplungsmittel sind u. a. Carbodiimide (wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, EDC und dergleichen), N,N'-Carbonyldiimidazol,  $POCl_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $SO_2ClF$  und Chlorsulfonylisocyanat. Bei einer Ausführungsform ist das Kupplungsmittel EDC. Bei einem Aspekt der vorhergehenden Ausführungsform ist das Kupplungsmittel EDC in Kombination mit HOBT.

**[0165]** Obwohl eine beliebige Menge an Kupplungsmittel eingesetzt werden kann, die zur Bildung von wenigstens etwas Verbindung II\* führt, ist normalerweise die maximale Umwandlung von Verbindung IV\* und die maximale Ausbeute an Verbindung II\* erwünscht. Demgemäß beträgt die typischerweise eingesetzte Menge an Kupplungsmittel in Schritt Z wenigstens etwa 1 Äquivalent pro Äquivalent IV\*. Bei einer Ausführungsform liegt die Menge an Kupplungsmittel im Bereich von etwa 1 bis etwa 5 Äquivalenten pro Äquivalent IV\*. Bei einer weiteren Ausführungsform liegt die Menge an Kupplungsmittel im Bereich von etwa 1 bis etwa 2 Äquivalenten pro Äquivalent IV\*.

**[0166]** Die Amidierung von Verbindung IV\* kann innerhalb eines großen Bereichs an Temperaturen durchgeführt werden, obwohl die Temperatur typischerweise im Bereich von etwa  $-20$  bis etwa  $150^\circ C$  (z. B. von etwa  $-15$  bis etwa  $120^\circ C$ ) liegt. Bei einer Ausführungsform liegt die Temperatur im Bereich von etwa  $-5$  bis etwa  $65^\circ C$ . Bei einer weiteren Ausführungsform beträgt die Temperatur von etwa  $0$  bis etwa  $50^\circ C$ . Bei noch einer weiteren Ausführungsform beträgt die Temperatur von etwa  $10$  bis etwa  $35^\circ C$ .

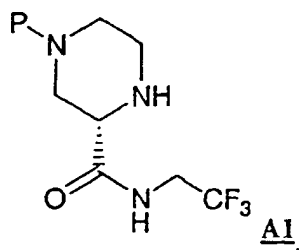
**[0167]** Bei einem typischen Verfahren wird die Pyrazincarbonsäure IV\* in einem organischen Lösungsmittel gelöst, dispergiert oder suspendiert, gefolgt von der sequentiellen Zugabe des Amins und des Kupplungsmittels. Die Mischung wird eine ausreichend lange Zeit bei der Reaktionstemperatur gehalten, um die maximale Umwandlung zu erzielen, wonach das amidierte Produkt durch herkömmliche Trenn- und Isolierverfahren aus der Reaktionsmischung gewonnen wird.

**[0168]** Organische Lösungsmittel, die zur Verwendung in Schritt Z geeignet sind, sind u. a. die linearen und verzweigten  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkane, linearen und verzweigten halogenierten  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkane,  $C_5$ - $C_{10}$ -Cycloalkane, aromatischen  $C_6$ - $C_{14}$ -Kohlenwasserstoffe, Dialkylether, wobei jedes Alkyl unabhängig ein  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl ist,  $C_4$ - $C_8$ -Dialkoxyalkane, cyclischen  $C_4$ - $C_8$ -Ether und -Diethern, aromatischen  $C_6$ - $C_3$ -Ether,  $C_2$ - $C_{10}$ -Dialkylketone, wobei jedes Alkyl unabhängig  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl ist,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylester von  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonsäuren, primären  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylalkohole, sekundären  $C_3$ - $C_{10}$ -Alkylalkohole, tertiären  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylalkohole, primären Amide von  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonsäuren, sekundären N- $C_1$ - $C_6$ -Alkylamide oder tertiären N,N-Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamide von  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonsäuren, aliphatischen  $C_2$ - $C_6$ -Nitrile, aromatischen  $C_7$ - $C_{10}$ -Nitrile und Mischungen davon.

**[0169]** Falls erwünscht, kann der Verlauf der Reaktion bei irgendwelchen oder allen der Schritte Z, A, B und C durch Beobachtung des Verschwindens von Reaktant (z. B. Verbindung II\* oder H<sub>2</sub> in Schritt A) und/oder des Auftretens des Produkts (z. B. III\* in Schritt A) unter Verwendung analytischer Verfahren wie DC, HPLC, NMR oder GC verfolgt werden.

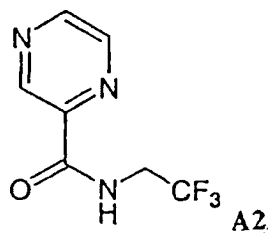
**[0170]** Ausbeuten von wenigstens etwa 70% (z. B. von etwa 70% bis etwa 90%) für Pyrazincarboxamid II\* können in Schritt Z erhalten werden, und oft können Ausbeuten von etwa 85% bis etwa 95% erzielt werden.

**[0171]** Eine weitere Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines am Stickstoff geschützten Piperazincarboxamids der Formel A1:

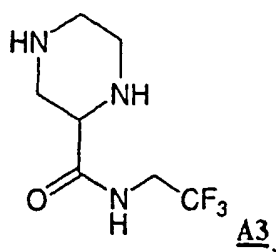


wobei P eine stickstoffschützende Gruppe ist und das Verfahren umfasst:

(A) Hydrieren eines Pyrazincarboxamids der Formel A2:



in einem Lösungsmittel und in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, um ein Piperazincarboxamid der Formel A3 zu ergeben:



(B) Abtrennen des S-Carboxamid-Isomers der Verbindung A3 durch:

(b1) Bilden einer Lösung, die Verbindung A3, (S)-Camphersulfonsäure und Lösungsmittel enthält, und

(b2) Kristallisieren eines Salzes aus der Lösung, das überwiegend das S-Isomer enthält, und

(C) Aufbrechen des abgetrennten kristallinen Salzes des S-Carboxamid-Isomers durch Behandlung des Salzes mit Base und Behandeln des resultierenden S-Isomers in Form der freien Base mit einem stickstoffschützenden Mittel, um Piperazincarboxamid A1 zu erhalten.

**[0172]** Die allgemeinen Reaktionsbedingungen und Verfahren, die Wahl der Lösungsmittel, die Auswahl und/oder Menge an Reaktanden und Reagenzien, welche zuvor für die Schritte A, B und C beschrieben wurden, gelten genauso für die Schritte A, B und C dieser Ausführungsform. Die Kristallisation in Schritt (b2) kann gegebenenfalls durch Impfen einer Lösung mit dem (S)-Camphersulfonatsalz des (S)-Isomers unterstützt werden.

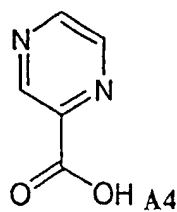
**[0173]** Bei einem Aspekt dieser Ausführungsform erfolgt die Abtrennung des S-Carboxamidisomers in einem Lösungsmittel, das aus Acetonitril, Ethanol und Wasser besteht, mit etwa 1,2 bis etwa 2,0 Äquivalenten (z. B. etwa 1,5 bis etwa 1,9 Äquivalenten) (S)-CSA pro Äquivalent racemischem A3. Bei einem bevorzugten Aspekt dieser Ausführungsform erfolgt die Abtrennung des S-Carboxamidisomers in einem Lösungsmittel, das aus Acetonitril, Ethanol und Wasser besteht, mit etwa 1,2 bis etwa 2,0 Äquivalenten (z. B. etwa 1,6 bis etwa 1,8 Äquivalenten oder etwa 1,7 Äquivalenten) (S)-CSA pro Äquivalent racemischem A3, wobei Wasser etwa 2 bis

etwa 7 Gew.-% (z. B. etwa 4 bis etwa 5 Gew.-%) des Lösungsmittels ausmacht und das Volumenverhältnis von Acetonitril zu Ethanol im Bereich von etwa 9:1 bis etwa 6:4 liegt.

**[0174]** Der Enantiomerenüberschuss des resultierenden Salzes kann durch (i) Bilden einer Aufschlämmung des Salzes in einem Lösungsmittelsystem, das Acetonitril, Ethanol und Wasser (z. B. etwa 50 bis etwa 95 Volumenprozent Acetonitril, etwa 49 bis etwa 4 Volumenprozent Ethanol und etwa 1 bis etwa 5 Volumenprozent Wasser; ein weiteres Beispiel: etwa 1:1 bis etwa 15:1 (Vol./Vol.) Acetonitril:95% Ethanol) enthält, (ii) Altern der Aufschlämmung durch Erwärmen selbiger eine bestimmte Zeit (z. B. auf eine Temperatur von etwa 50 bis etwa 90°C für wenigstens etwa eine Stunde) und anschließend (iii) Abkühlen der Aufschlämmung (z. B. auf eine Temperatur im Bereich von etwa 0 bis etwa 30°C) erhöht werden. Die resultierenden Kristalle besitzen einen erhöhten EE und können durch herkömmliche Mittel (z. B. Filtration, Waschen mit dem Aufschlämmungslösungsmittel und Trocknen) gewonnen werden.

**[0175]** Eine weitere Ausführungsform des Verfahrens ist ein Verfahren, welches die in der vorhergehenden Ausführungsform genannten Schritt A, B und C umfasst und das ferner umfasst:

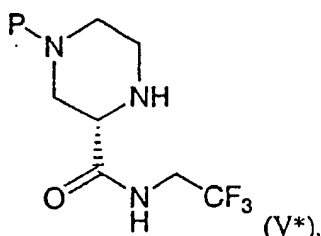
(Z) Umsetzung einer Pyrazincarbonsäure der Formel A4:



mit  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder einem Säuresalz davon in Gegenwart von EDC und HOBT, um Pyrazincarboxamid A2 zu erhalten.

**[0176]** Die allgemeinen Reaktionsbedingungen und Verfahren, die Wahl der Lösungsmittel, die Auswahl und/oder Menge an Reaktanden und Reagenzien, welche zuvor für Schritt Z beschrieben wurden, gelten genauso für Schritt Z dieser Ausführungsform.

**[0177]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (V\*):

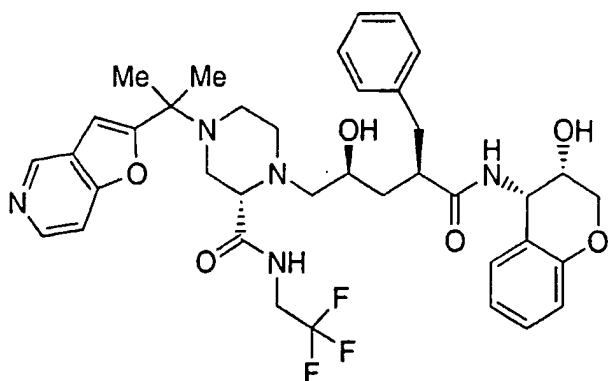


wobei P eine stickstoffschützende Gruppe ist. Bei einem Aspekt dieser Ausführungsform ist P Boc.

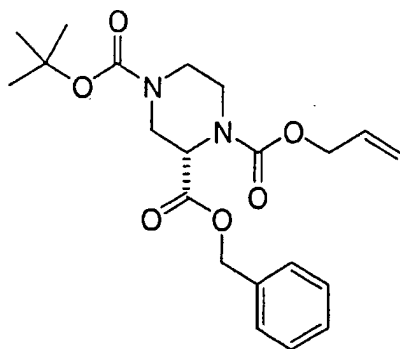
**[0178]** Die folgenden Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung der Erfindung und ihrer Durchführung. Die Beispiele sollen nicht als Einschränkungen des Umfangs oder Sims der Erfindung aufgefasst werden.

## BEISPIEL 1

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

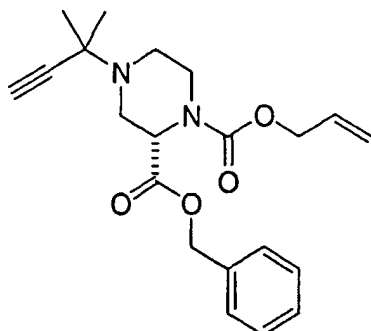


## Schritt A



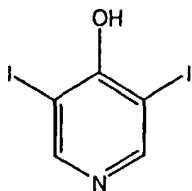
**[0179]** Zu einer Lösung von 1,4-Piperazin-2-(S)-carbonsäure[bis(+)-CSA-Salz] (54,9 g, 92,9 mmol) in 1 l THF wurde 1 N wässriges NaOH zugegeben, bis der pH-Wert der resultierenden Lösung 9 betrug (250 ml). Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und durch einen Zugabetrichter mit BOC-ON (22,7 g, 92,2 mmol, als eine Lösung in 200 ml THF) versetzt. Die resultierende Lösung wurde innerhalb von 5 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann wieder auf 0°C abgekühlt. Allylchlorformiat (9,78 ml, 92,2 mmol) wurde durch eine Spritze zugegeben, gefolgt von weiteren 100 ml 1 N wässrigem NaOH. Die Lösung wurde über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf ein minimales Volumen eingeeengt. Die resultierende Mischung wurde mit 1 N wässrigem HCl auf pH 1 angesäuert und mit Ethylacetat (400 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 44,9 g eines gelben Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 400 ml DMF gelöst, gefolgt von der Zugabe von  $\text{CsHCO}_3$  (14,8 g, 76,1 mmol) und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14,3 g, 44,2 mmol). Zu dieser Mischung wurde Benzylbromid (14,2 ml, 120 mmol) zugegeben. Nach 20 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde ein weiteres Aliquot Benzylbromid (5,50 ml, 46,2 mmol) zugegeben. Nach weiteren 4 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 200 ml gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  gequenchet. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (400 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml  $\times$  2) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, um 55,2 g eines gelben Öls zu ergeben. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Ethylacetat in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7,35 (s, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,70 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (dt, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

## Schritt B



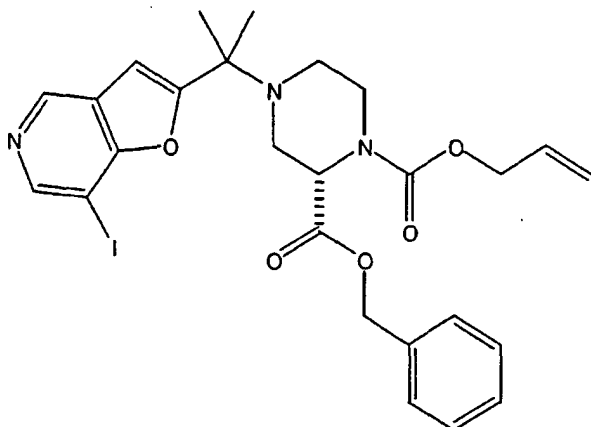
**[0180]** Zu dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (28,0 g, 69,9 mmol) in 400 ml Dichlormethan wurden 200 ml Trifluoressigsäure bei Umgebungstemperatur zugegeben. Nach 5 Stunden wurde die Lösung langsam auf 1 l gesättigtes wässriges  $\text{NaHCO}_3$  gegossen. Zu dieser Mischung wurden 2,5 N wässriges NaOH zugegeben, bis der pH-Wert der wässrigen Schicht 7 betrug. Die organische Schicht wurde extrahiert, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingengt, um ein klares Öl zu ergeben. Zu 5,75 g (19,6 mmol) dieses Zwischenprodukts in 50 ml THF wurden 194 mg (2,00 mmol) CuCl zugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und durch eine Spritze mit 3-Chlor-3-methyl-1-butan (2,20 ml, 19,6 mmol) versetzt, gefolgt von Cu-Pulver (124 mg, 2,00 mmol) und Triethylamin (6,00 ml, 43,0 mmol). Die resultierende Mischung wurde über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend durch Celite filtriert und die Lösung mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und Salzlösung (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Die Reinigung durch Flashchromatographie (20% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,39 (s, 5H), 5,92 (m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,80 (d, 1H), 4,62 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,28 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

## Schritt C



**[0181]** Zu einer Lösung von 4-Hydroxypyridin (10,0 g, 105 mmol) in 200 ml Methanol wurde N-Iodsuccinimid (47,1 g, 210 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt und der resultierende Niederschlag heiß abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum getrocknet, wobei die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) 8,25 (s, 2H), 2,50 (s, 1H).

## Schritt D

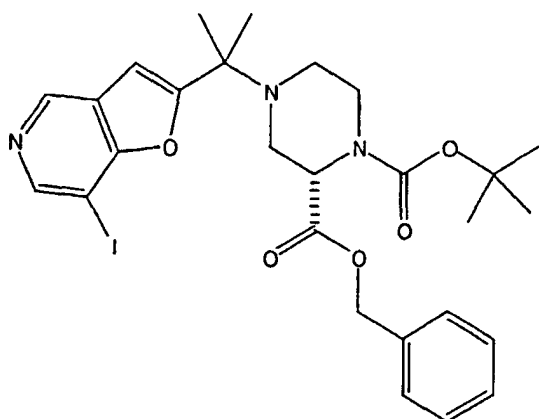


**[0182]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (4,30 g, 11,6 mmol) in Pyridin (150



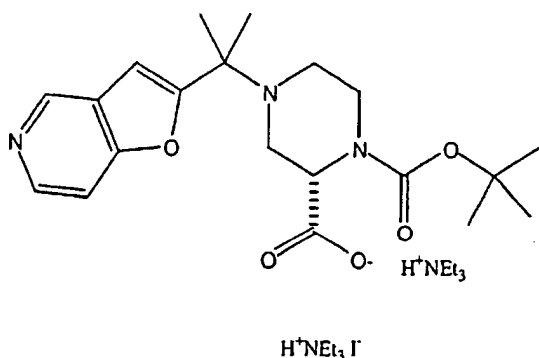
ml) wurde das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (4,03 g, 11,6 mmol) zugegeben. Zu dieser Lösung wurde  $\text{Cu}_2\text{O}$  (2,50 g, 17,4 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 200 ml gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  gequenchet und mit Ethylacetat (500 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit 10%igem wässrigem  $\text{NH}_4\text{OH}$  (300 ml  $\times$  3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (45% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen gelben Gummi.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,30 (s, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,27 (m, 4H), 4,76 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,27 (dt, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,23 (dq, 1H), 1,93 (s, 6H).

### Schritt E



**[0183]** Zu einer Lösung von Tris(dibenzylidinaacetone)dipalladium(0) (371 mg, 0,405 mmol) in 50 ml THF wurden 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (466 mg, 0,810 mmol) zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde diese Lösung durch eine Kanüle zu einer Lösung aus dem Zwischenprodukt von Schritt D (4,77 g, 8,10 mmol) und Thiosalicylsäure (1,87 g, 12,1 mmol) in 50 ml THF zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 1 l Diethylether verdünnt und mit 1%igem wässrigem HCl (250 ml × 3) extrahiert. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit einem Überschuss an wässrigem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und die resultierende Suspension mit Ethylacetat (500 ml × 2) extrahiert. Diese organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet, wobei 4,26 g eines gelben Feststoffs erhalten wurden. Dieses Material wurde in 800 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden Triethylamin (1,47 ml, 10,5 mmol), Di-tert.-butyldicarbonat (2,03 g, 9,29 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (ca. 20 mg) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 500 ml gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> gequenchet. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (200 ml × 3) extrahiert, die organischen Schichten wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet, wobei 5,109 g eines gelben Feststoffs erhalten wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (20% Ethylacetat in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,69 (m, 2H), 7,35 (s, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,20 (dt, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

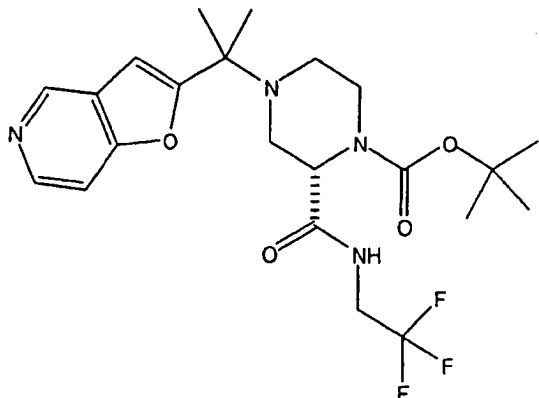
### Schritt F



**[0184]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts von Schritt E (3,41 g, 5,63 mmol) in Methanol wurden Triethylamin (1,96 ml, 14,1 mmol) und 10% Pd(0) auf Kohle (200 mg) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit 1

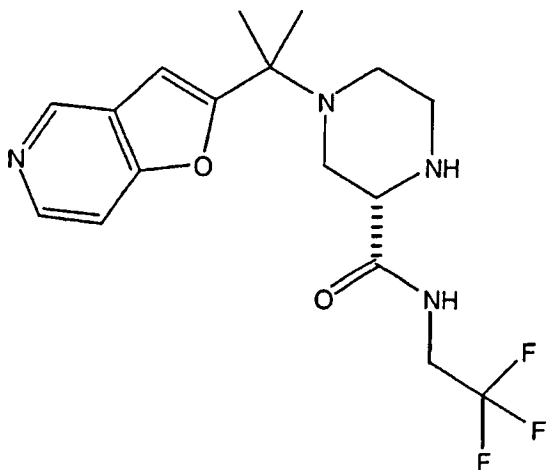
Atmosphäre  $H_2$  beschickt und bei Umgebungstemperatur gerührt. Weitere 200 mg 10% Pd(0) auf Kohle wurden nach 24, 48, 56 und 64 Stunden bei Umgebungstemperatur zugegeben. Die Reaktion wurde anschließend durch Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 9,65 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (q, 12H), 2,85 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,55 (t, 18H), 1,40 (s, 15H).

## Schritt G



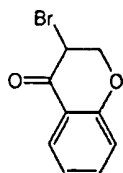
**[0185]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt F (200 mg, 0,278 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurden Triethylamin (116  $\mu$ l, 0,834 mmol), Trifluorethylamin (33,2  $\mu$ l, 0,420 mmol), HOAt (41,6 mg, 0,306 mmol) und EDC (58,6 mg, 0,306 mmol) zugegeben. Nach 12 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Lösung durch einen Rotationsverdampfer eingeeengt und durch Flashchromatographie (30% Dichlormethan in Ethylacetat) gereinigt, um die Titelverbindung als ein klares Öl zu ergeben.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). HPLC-MS (ES) 471,4 (M+1).

## Schritt H



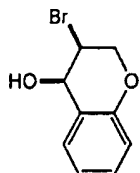
**[0186]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt G (135 mg, 0,278 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Trifluoressigsäure (2,5 ml) zugegeben. Nach 3 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $NaHCO_3$  (20 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (20 ml  $\times$  2) extrahiert und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

## Schritt I



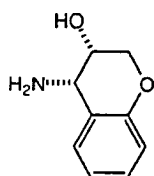
**[0187]** Zu einer Lösung von 4-Chromanon (10 g, 67,49 mmol) in 400 ml Dichlormethan bei 0°C wurde Brom (4,45 ml, 86,39 mmol) tropfenweise langsam zugegeben. Die Reaktion wurde durch DC verfolgt. Nach einer halben Stunde wurde die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid (100 ml) verdünnt und mit Wasser (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde in HOAc (100 ml) gelöst und mit Natriumsulfat (8 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 4H).

## Schritt J



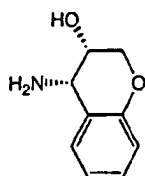
**[0188]** Zu einer Lösung von 3-Brom-4-chromanon (2 g, 8,81 mmol) in Methanol (20 ml) wurde Natriumborhydrid (0,4 g, 10,57 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt und durch DC verfolgt. Nach 2 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Die resultierende Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,38 (m, 2H).

## Schritt K



**[0189]** Zu einer Lösung von 3-Brom-4-chromanol (2 g, 8,72 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde konzentrierte Schwefelsäure (1 ml, 17,47 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei 45°C–50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluss erhitzt. Nach 5 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde durch tropfenweise Zugabe von wässrigem 50%igem Natriumhydroxid auf 12–13 eingestellt. Das Produkt wurde drei Mal mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die organische Schicht wurde vereint und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

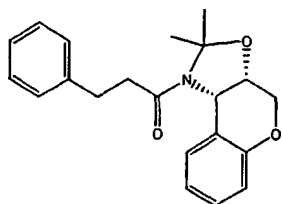
## Schritt L



**[0190]** Zu einer Suspension aus dem racemischen 4-Amino-3-chromanol in Ethanol (35 ml pro Gramm 4-Amino-3-chromanol) wurden 1,0 Äquivalente (S)-(+)-Mandelsäure zugegeben. Die Suspension wurde auf 70°C erwärmt, bis sich eine homogene Lösung gebildet hatte. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und es bildeten sich weiße Kristalle. Nach dem Abfiltrieren wurden die weißen Kristalle in 3 N wässriger Natriumhydroxidlösung gelöst und das abgetrennte Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelver-

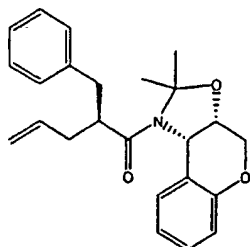
bindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. Die Reinheit der Verbindung wurde durch chirale HPLC mit einer Crownpak CR+ Säule, die mit pH 1,0 Perchlorsäurelösung eluiert wurde, verifiziert.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

## Schritt M



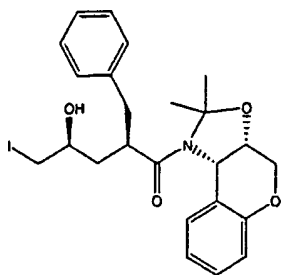
**[0191]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt L (5,97 g, 36,2 mmol) in THF (200 ml) wurde Hydrozimtsäure (5,43 g, 36,2 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit HOBt (5,23 g, 39,8 mmol) versetzt, gefolgt von EDC (7,63 g, 39,8 mmol) und Triethylamin (15,1 ml, 108 mmol). Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 72 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 500 ml 1,5 N wässriges HCl gegossen und mit 200 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde mit zusätzlichen 200 ml 1,5 N wässrigem HCl, gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 16,0 g eines weißen Feststoffs erhalten wurden. Dieses Material wurde in 400 ml einer 1:1-Mischung aus THF und 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 100 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben und die Reaktion 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (400 ml) gequencht. Die resultierende Mischung wurde mit Ethylacetat (400 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 12,3 g eines gelben Öls erhalten wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (30% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), 7,25 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

## Schritt N



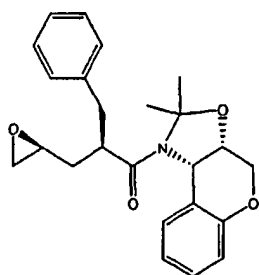
**[0192]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt N (6,36 g, 18,9 mmol) in THF (180 ml) wurde Allylbromid (1,80 ml, 18,9 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf  $22^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit Lithiumhexamethyldisilylazid (20,8 ml einer 1,0 N Lösung in THF, 20,8 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) gequencht und mit Ethylacetat (200 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Öl wurde durch Flashchromatographie (25% Ethylacetat in Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Gummi zu ergeben. Das  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) zeigte eine 5:1-Mischung aus Rotameren: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

## Schritt O



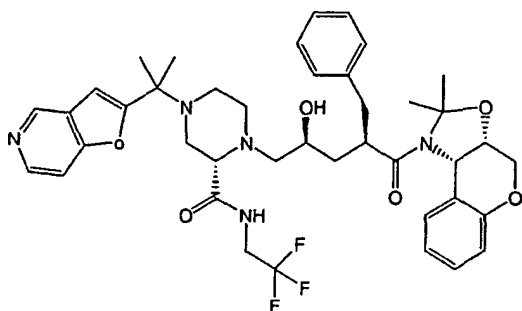
**[0193]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt N (6,10 g, 16,2 mmol) in 200 ml Ethylacetat wurden 200 ml 0,5 wässriges  $\text{NaHCO}_3$  zugegeben. Die Mischung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und in einer Portion mit N-Iodsuccinimid versetzt. Die Reaktion wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1 N  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (300 ml  $\times$  2) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (30% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. Das  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) zeigte eine 5:2-Mischung aus Rotameren: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,92 (d, 0,3H), 5,58 (d, 0,7H), 4,45 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 2H), 1,29 (s, 3H).

## Schritt P



**[0194]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt O (7,71 g, 14,8 mmol) in Ethylacetat (300 ml) wurde Natriummethoxid (5,07 ml einer 25%igen Lösung in Methanol, 22,2 mmol) gegeben. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung als ein weißer Gummi erhalten wurde. Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Das  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) zeigte eine 5:2-Mischung aus Rotameren: 7,30 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,89 (d, 0,3H), 5,40 (d, 0,7H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (dd, 0,7H), 2,40 (dd, 0,3H), 2,20 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 1H), 1,29 (s, 3H).

## Schritt Q



**[0195]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt P (1,34 g, 3,41 mmol) in 2-Propanol (30 ml) wurde das Zwischenprodukt aus Schritt H (1,15 g, 3,10 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 7 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt, wobei 2,82 g eines schwarzen Öls erhalten wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff. Das  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) zeigte eine 4:1-Mischung aus Ro-

tameren: 9,40 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 5,90 (d, 0,3H), 5,69 (d, 0,7H), 4,43 (dd, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (s, 3H).

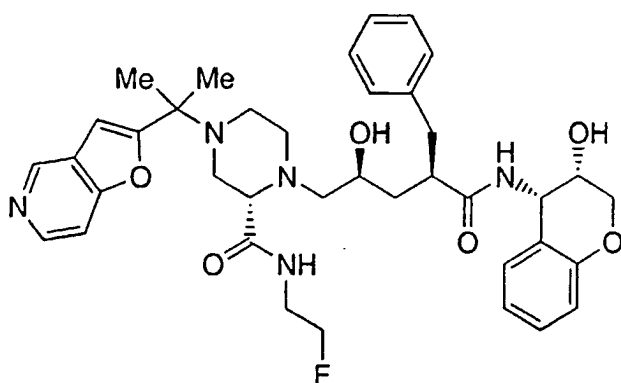
## Schritt R

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl- $\gamma$ -methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

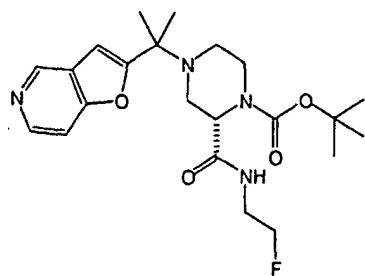
**[0196]** Das Zwischenprodukt aus Schritt O (558 mg, 0,731 mmol) wurde in Methanol, das mit gasförmigem HCl gesättigt war, (40 ml) gelöst. Nach 12-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gequencht. Die resultierende Mischung wurde mit Dichlormethan (50 ml  $\times$  4) extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei 518 mg eines gelben Feststoffs erhalten wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 4,8 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,90 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 8H); HPLC-MS (ES) 724,6 (M+1).

## BEISPIEL 2

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[2-fluorethyl]amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

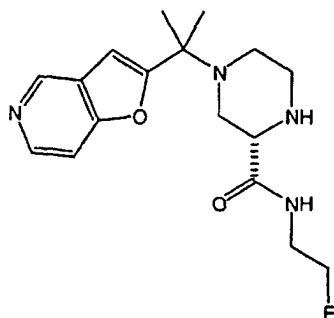


## Schritt A



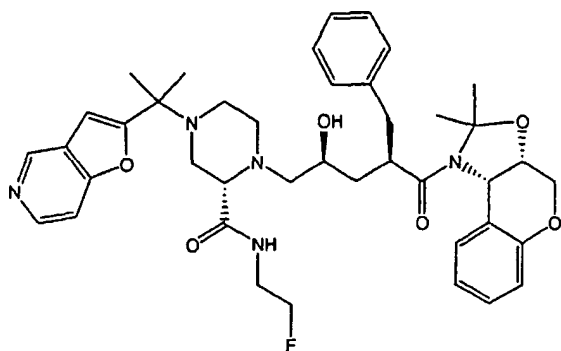
**[0197]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem wie in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (394 mg, 0,548 mmol) und 2-Fluorethylamin-Hydrochlorid (70,9 mg, 0,712 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,43 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 435,1 (M+1).

## Schritt B



**[0198]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (220 mg, 0,507 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Trifluoressigsäure (2,5 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (20 ml  $\times$  2) extrahiert und im Vakuum eingengt, wobei das freie Piperazin als ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieser wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

## Schritt C



**[0199]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (91,2 mg, 0,273 mmol) in 2-Propanol wurde das Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt P (107 mg, 0,273 mg), wie in Beispiel 1, Schritt Q, beschrieben zugegeben. Die Reinigung durch Flashchromatographie (2,5% Methanol, 5% Triethylamin in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung. HPLC-MS (ES) 728,2 ( $M+1$ ).

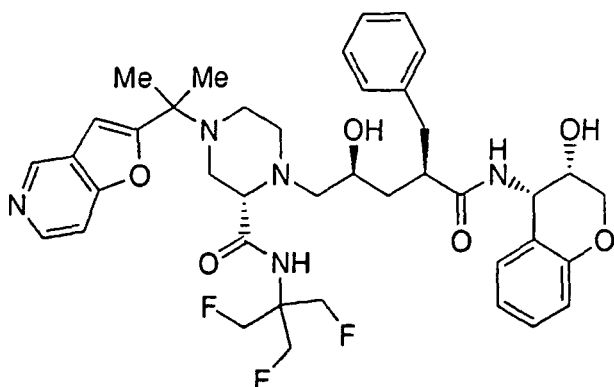
## Schritt D

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[2-(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

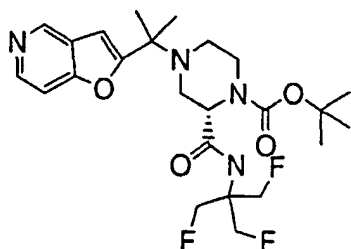
**[0200]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 2, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt (52,2 mg, 71,8  $\mu\text{mol}$ ) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,15 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,06 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J = 5,6$  Hz,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,06 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,90 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 688,2 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 3

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzofuran-4-yl)-2-[[[2-fluor-1,1-bis(fluormethyl)ethyl]amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

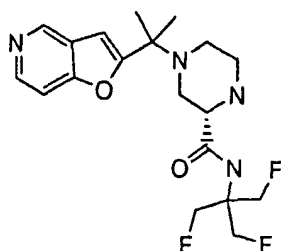


Schritt A



**[0201]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (388 mg, 0,540 mmol) und 2-Fluor-1,1-bis(fluormethyl)ethylamin-Hydrochlorid (hergestellt wie bei Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831–3834) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,85 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

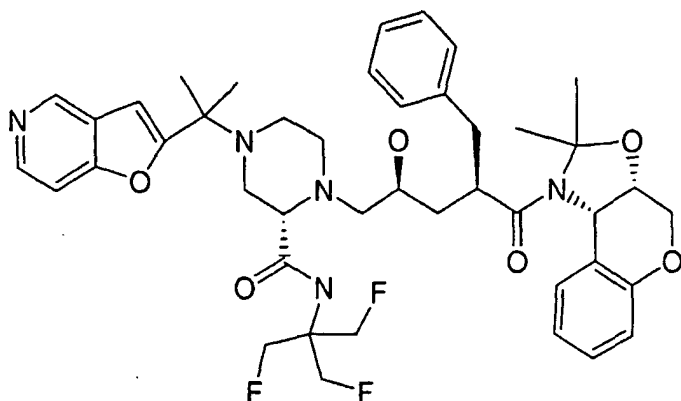
Schritt B



**[0202]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 3, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (209 mg, 0,419 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als ein klares Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.



## Schritt C



**[0203]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 3, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (158 mg, 0,397 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (156 mg, 0,397 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung. Das  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) zeigte eine 4:1-Mischung aus Rotameren: 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2H), 5,70 (d, 0,8H), 4,93 (s, 3H), 4,80 (s, 4H), 4,42 (dd, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (t, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 792,2 (M+1).

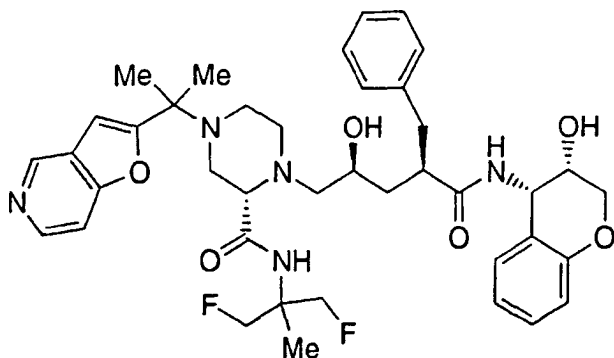
## Schritt D

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzofuran-4-yl)-2-[[[2-fluor-1,1-bis(fluormethyl)ethyl]amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

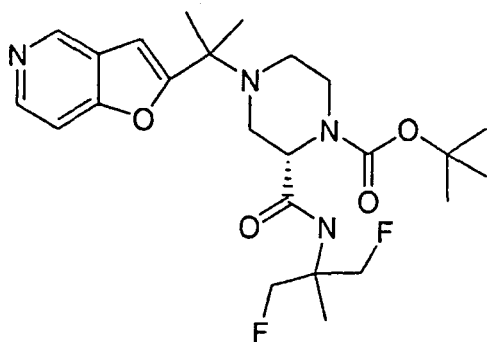
**[0204]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 3, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt (31,6 mg, 40,0  $\mu\text{mol}$ ) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 4,0 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,83 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,18 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 752,2 (M+1).

## BEISPIEL 4

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-2-[[[1,1-Bis(fluormethyl)ethyl]amino]carbonyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

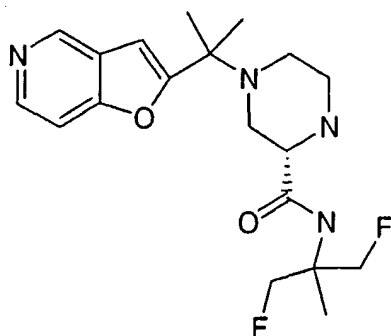


## Schritt A



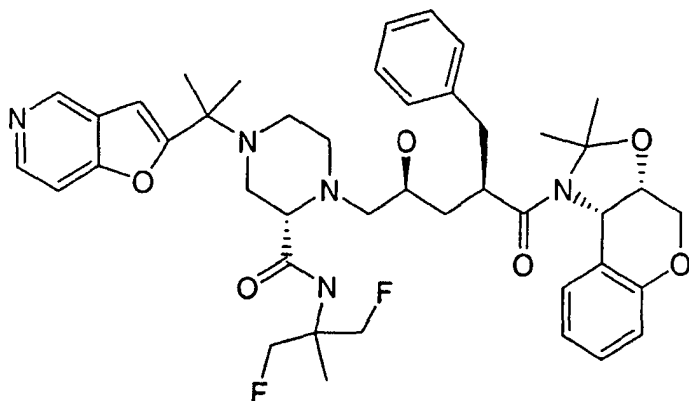
**[0205]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (394 mg, 0,548 mmol) und 2-Fluor-1-(fluormethyl)-1-methylethylamin-Hydrochlorid (hergestellt wie in Ok, D; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831–3834) (117 mg, 0,713 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (m, 5H), 4,00 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (t, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

## Schritt B



**[0206]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 4, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (190 mg, 0,396 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

## Schritt C



**[0207]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 4, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (146 mg, 0,383 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (151 mg, 0,383 mmol) ausgegangen wurde. Die Reini-

gung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl. Das  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) zeigte eine 5:1-Mischung aus Rotameren: 8,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2H), 5,70 (d, 0,7H), 4,75 (m, 3H), 4,64 (m, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,2 (M+1).

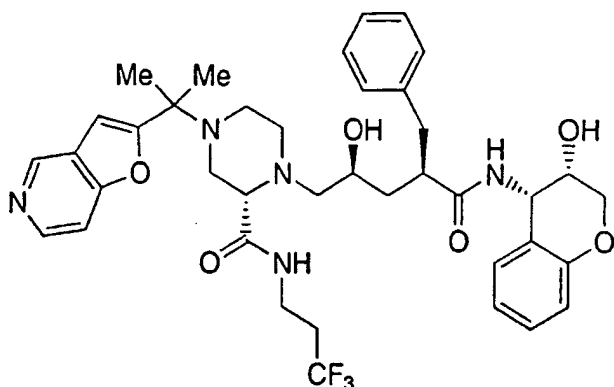
## Schritt D

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-2-[[[1,1-Bis(fluormethyl)ethyl]amino]carbonyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

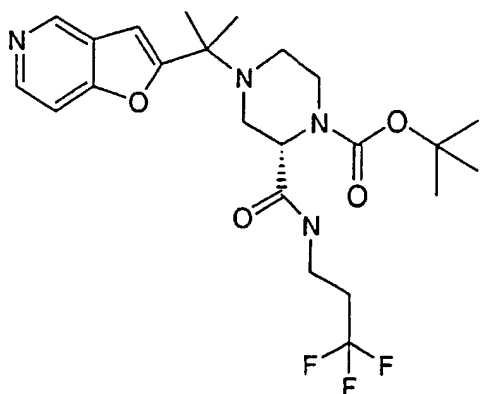
**[0208]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 4, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt (82,4 mg, 107  $\mu\text{mol}$ ) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,91 (s, 2H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (quint., J = 9,2 Hz, 2H), 4,63 (quint., J = 10,8 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,12 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,89 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,90 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 734,2 (M+1).

## BEISPIEL 5

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(3,3,3-trifluorpropyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



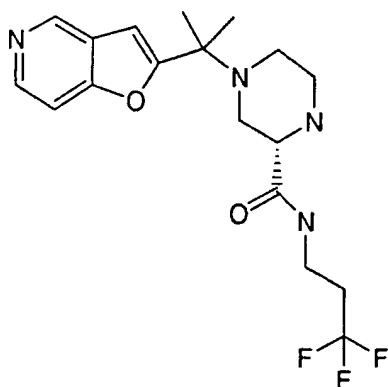
## Schritt A



**[0209]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (400 mg, 0,556 mmol) und 3,3,3-Trifluorpropylamin-Hydrochlorid (109 mg, 0,729 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% Hexan in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,59 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 485,2

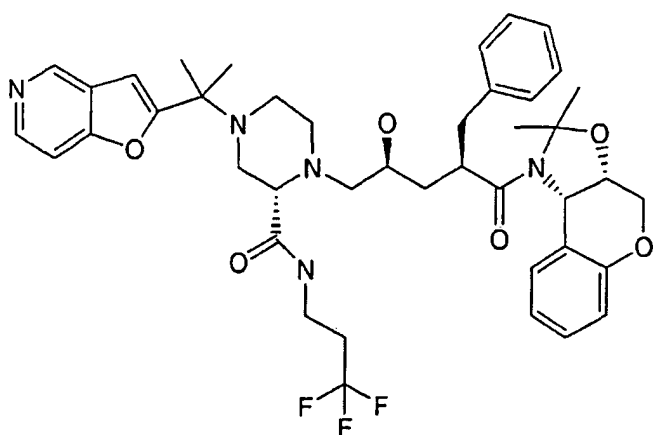
(M+1).

## Schritt B



**[0210]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 5, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (266 mg, 0,550 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

## Schritt C



**[0211]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 5, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (102 mg, 0,266 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (106 mg, 0,271 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung. HPLC MS (ES) 778,3 (M+1).

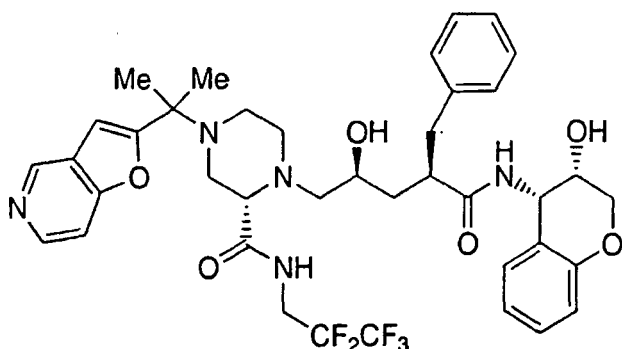
## Schritt D

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[3,3,3-trifluoropropyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

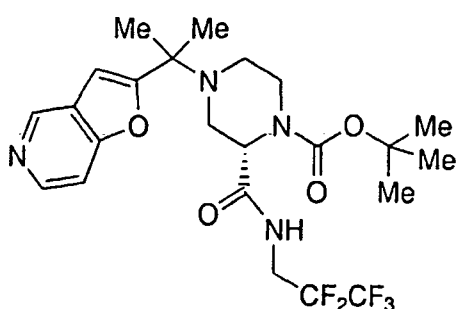
**[0212]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 5, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 3,9 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,87 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 738,3 (M+1).

## BEISPIEL 6

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazin-pentanamid

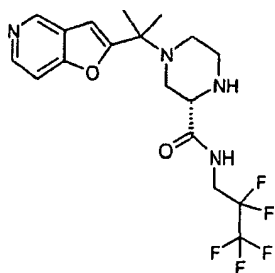


Schritt A



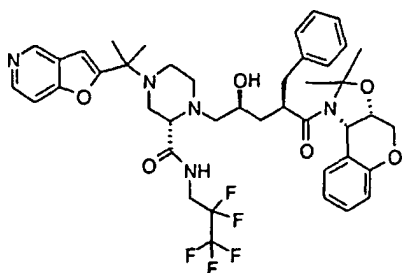
**[0213]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (400 mg, 0,556 mmol) und 2,2,3,3,3-Pentafluorpropylamin (109 mg, 0,731 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% Hexan in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. HPLC-MS (ES) 521,2 (M+1).

Schritt B



**[0214]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 6, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (275 mg, 0,533 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet. HPLC-MS (ES) 421,1 (M+1).

## Schritt C



**[0215]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 6, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (94,6 mg, 0,225 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (91,0 mg, 0,231 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung. HPLC-MS (ES) 814,3 (M+1).

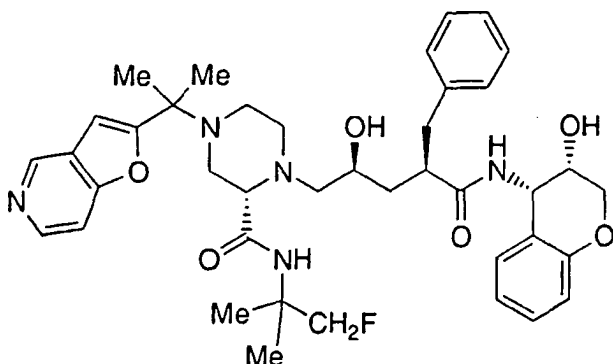
## Schritt D

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazin]pentanamid

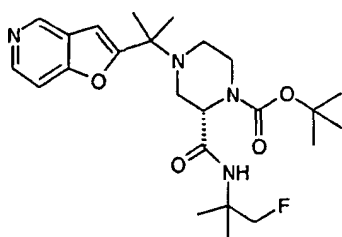
**[0216]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 6, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt (37,9 mg, 46,6  $\mu$ mol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab 19,4 mg (54%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1$ H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,07 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,79 (m, 13H), 2,46 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,3 (M+1).

## BEISPIEL 7

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[[(2-fluor-1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazin]pentanamid



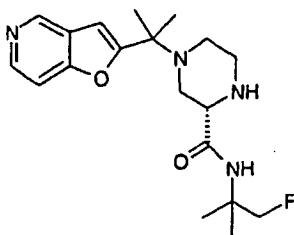
## Schritt A



**[0217]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (400 mg, 0,556 mmol) und

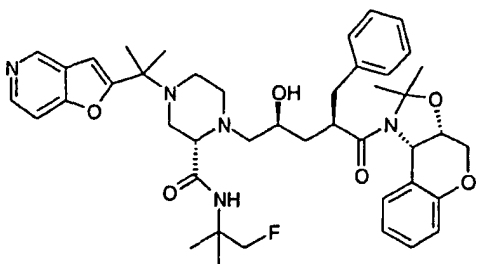
1,1-Dimethyl-2-fluorethylamin-Hydrochlorid (hergestellt wie in Ok, D; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P. T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831–3834) (93,93 mg, 0,731 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% Hexan in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. HPLC-MS (ES) 463,3 (M+1).

## Schritt B



**[0218]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 7, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (245 mg, 0,530 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als ein klares Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet. HPLC-MS (ES) 363,2 (M+1).

## Schritt C



**[0219]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 7, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (15,0 mg, 0,041 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (24,3 mg, 0,062 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (4% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 756,4 (M+1).

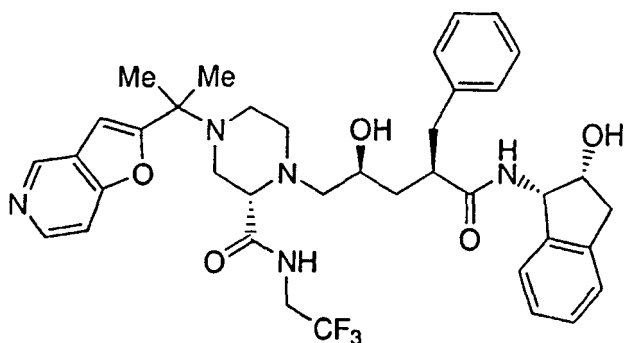
## Schritt D

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[2-fluor-1,1-dimethylethyl]amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

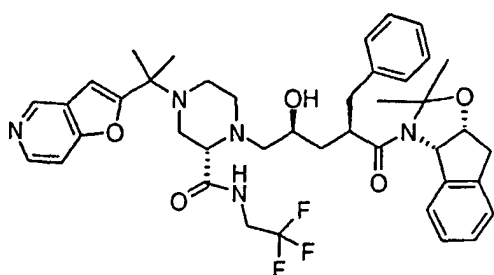
**[0220]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 7, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukt (17,0 mg, 0,022 mol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (Chromatotron, 5–10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz), 7,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,54 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,99 (dd, J = 5,0 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,88 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 716,3 (M+1).

## BEISPIEL 8

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid



## Schritt A



**[0221]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt H, hergestellten Zwischenprodukt (99,1 mg, 0,268 mmol) und dem entsprechenden Aminoindanylepoxid (hergestellt wie bei Maligres, P. E.; Weissman, S. A.; Upadhyaya, V.; Cianciosi, S. J.; Reamer, R. A.; Purick, R. M.; Sager, J.; Rossen, K.; Eng, K. K.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider P. J.; Tetrahedron, 1996, 52, 3327–3338 beschrieben) (50,0 mg, 0,132 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,37 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,37 (s, 3H).

## Schritt B

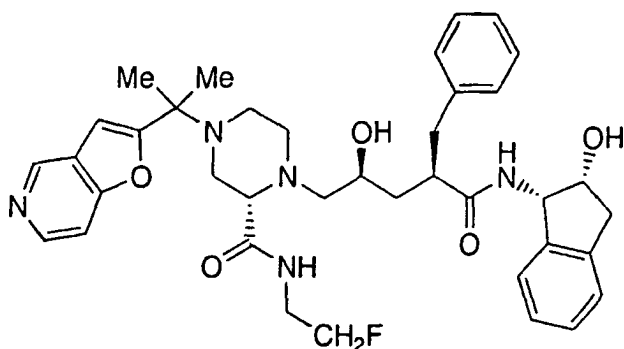
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

**[0222]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 8, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (50,5 mg, 67,6  $\mu\text{mol}$ ) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 9,34 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,27 (dd,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,93 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,54 (s, 7H); HPLC-MS (ES) 708,4 ( $M+1$ ).

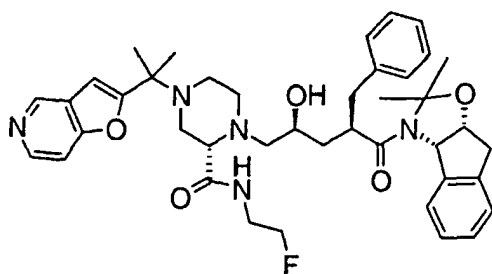


## BEISPIEL 9

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-[1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



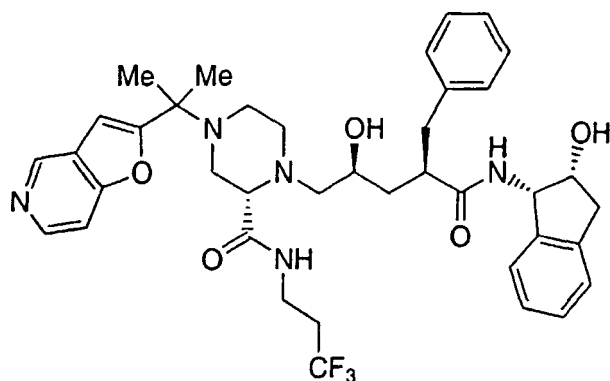
**[0223]** Die Titelverbindung durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 2, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (69,8 mg, 0,209 mmol) und dem in Beispiel 8, Schritt A, eingesetzten Epoxid-Zwischenprodukt (78,8 mg, 0,209 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (2,5% Methanol, 5% Triethylamin in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,0 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 7H), 1,32 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 712,3 (M+1).

## Schritt B

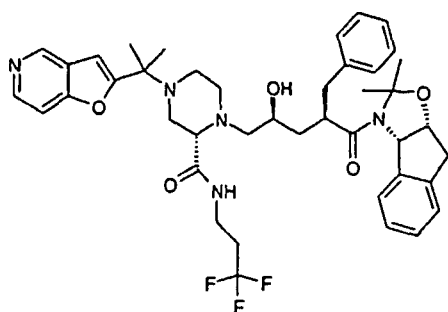
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-[1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid

**[0224]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 9, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (54,1 mg, 76,1  $\mu$ mol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch präparative DC (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 8H); HPLC-MS (ES) 672,3 (M+1).

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid



Schritt A



**[0225]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 5, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (93,8 mg, 0,244 mmol) und dem in Beispiel 8, Schritt A, eingesetzten Epoxid (92,2 mg, 0,244 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung. HPLC-MS (ES) 762,3 (M+1).

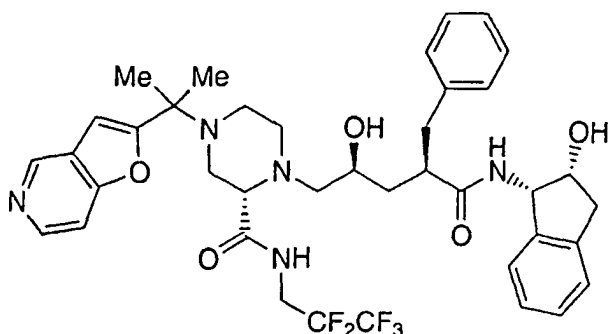
Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

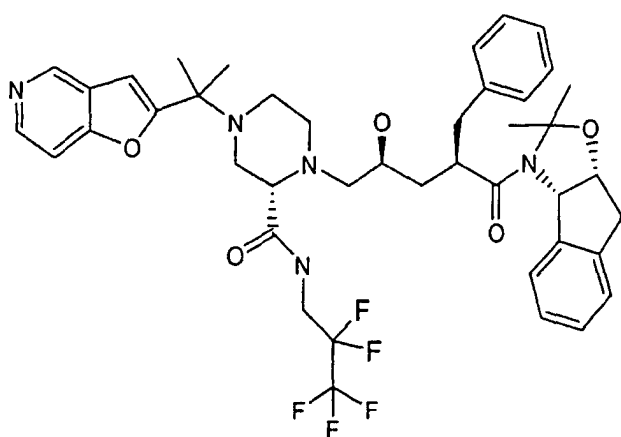
**[0226]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 10, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,28 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,3 Hz, J = 16,7 Hz, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,67 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,93 (t, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

## BEISPIEL 11

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazin-pentanamid



## Schritt A



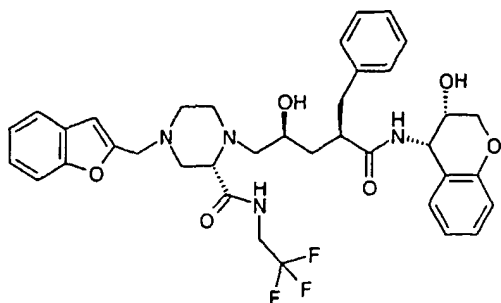
**[0227]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 6, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (104 mg, 0,248 mmol) und dem in Beispiel 8, Schritt A, verwendeten Epoxid-Zwischenprodukt (94,0 mg, 0,249 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 798,4 (M+1).

## Schritt B

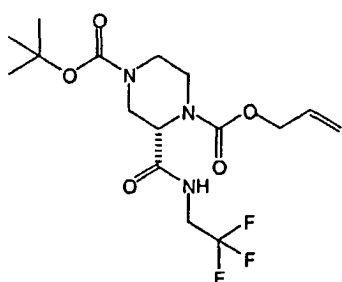
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-1-piperazin-pentanamid

**[0228]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt R, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 11, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (42,8 mg, 0,0537 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,933 (t, 1H). HPLC-MS (ES) 758,4 (M+1).

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

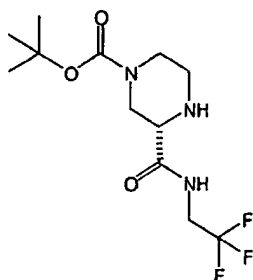


## Schritt A



**[0229]** Zu einer Lösung von 1,4-Piperazin-2-(S)-carbonsäure[bis(+)-CSA-Salz (30,0 g, 50,0 mmol) in 600 ml THF wurde 1 N wässriges NaOH zugegeben, bis der pH-Wert der resultierenden Lösung 9 betrug (150 ml). Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit BOC-ON (12,3 g, 50,0) versetzt. Die resultierende Lösung wurde innerhalb von 5 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann wieder auf 0°C abgekühlt. Allylchlorformiat (5,31 ml, 50,0 mmol) wurde durch eine Spritze zugegeben, gefolgt von weiteren 60 ml 1 N wässrigem NaOH. Die Lösung wurde über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann an einem Rotationsverdampfer auf ein minimales Volumen eingengt. Die resultierende Mischung wurde mit 1 N wässrigem HCl auf pH 1 angesäuert und mit Ethylacetat (400 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt, wobei 23,7 g eines gelben Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 750 ml Dichlormethan gelöst, gefolgt von der Zugabe von Triethylamin (35,0 ml, 250 mmol), Trifluoethylamin (9,95 ml, 125 mmol), HOAt (10,2 g, 75,0 mmol) und EDC (14,4 g, 75,0 mmol). Nach 22 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit weiteren 500 ml gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$ , dann mit 1 N wässrigem  $\text{NaHSO}_4$  (500 ml) und weiterem gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (40% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 5,95 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

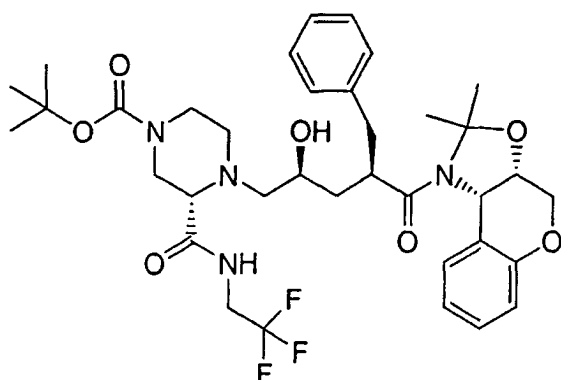
## Schritt B



**[0230]** Zu einer Lösung von Tris(dibenzylidinaacetone)dipalladium(0) (1,42 g, 1,55 mmol) in 150 ml THF wurde 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (1,78 g, 3,10 mmol) zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Umge-

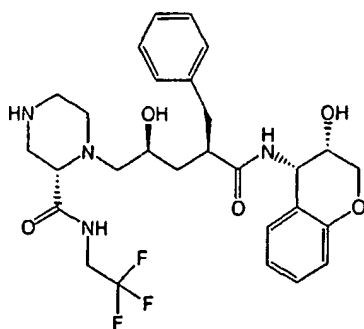
bungstemperatur wurde diese Lösung durch eine Kanüle zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (12,3 g, 31,0 mmol) und Thiosalicylsäure (7,18 g, 46,6 mmol) in 150 ml THF zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 1 l Diethylether verdünnt und mit 1%igem wässrigem HCl (250 ml  $\times$  3) extrahiert. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit einem Überschuss an gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und die resultierende Suspension mit Ethylacetat (500 ml  $\times$  2) extrahiert. Diese organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als ein klares Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,28 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (t, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

## Schritt C



**[0231]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 12, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (1,82 g, 5,86 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (2,53 g, 6,45 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (65% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 7,25 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,82 (t, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 705,3 (M+1).

## Schritt D



**[0232]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (2,43 g, 3,45 mmol) in 2-Propanol (20 ml) bei 0°C wurde konzentriertes wässriges HCl (20 ml) zugegeben. Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 2 N wässrigem NaOH auf pH 8 gebracht. Anschließend wurde die Mischung mit Ethylacetat (200 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,05 (t, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,48 (dd, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 565,2 (M+1):

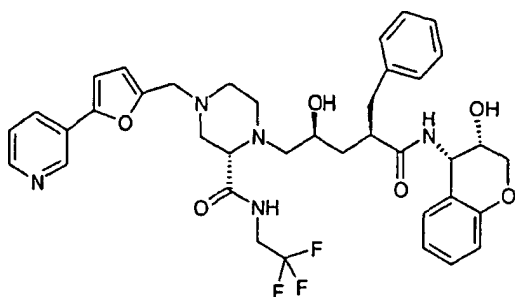
## Schritt E

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

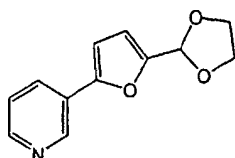
**[0233]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (86 mg, 0,15 mmol) in 3% Essigsäure/DMF (1,5 ml) wurde Benzofuran-2-carboxaldehyd (26  $\mu$ l, 0,18 mmol) zugegeben. Nach 10 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde Natriumtriaceoxyborhydrid (49 mg, 0,23 mmol) zugegeben. Nach 4 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit 5%igem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml  $\times$  4) gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7,53 (dd,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,81 (dt,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,72 (dd,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 6H), 3,11 (dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,62 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,53 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,05 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,40 (dt,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 10,0$  Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 695,2 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 13

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

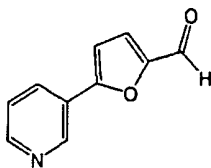


## Schritt A



**[0234]** Zu einer Lösung von 5-Brom-2-furaldehyd (20,0 g, 114 mmol) in 100 ml Benzol wurden Ethylenglycol (15,9 ml, 285 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (282 mg, 1,48 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde unter azeotroper Entfernung von Wasser 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether (1,5 l) gelöst und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, um ein oranges Öl zu ergeben. Dieses Material wurde in THF (300 ml) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde sek.-Butyllithium (100 ml einer 1,3 M Lösung in Cyclohexan, 130 mmol) durch eine Kanüle zugegeben. Nach 1 Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von Trimethylzinnchlorid (12,6 g, 63 mmol, als eine Lösung in 50 ml THF) durch eine Kanüle zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch die Zugabe von 100 ml Aceton, gefolgt von 400 ml Wasser, gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (500 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml  $\times$  2) und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei ein orangefarbenes Öl erhalten wurde. Dieses Material wurde in DMF (320 ml) gelöst und mit 3-Brompyridin (5,5 ml, 57 mmol) versetzt, gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (2,0 g, 1,73 mmol). Die Lösung wurde 1 Stunde auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde auf Diethylether (1 l) gegossen und mit 5%igem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml  $\times$  3) und Salzlösung (150 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein orangefarbenes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

## Schritt B



**[0235]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (1,00 g, 4,60 mmol) in THF (100 ml) bei 0°C wurde 1 N wässriges HCl (16,1 ml, 16,1 mmol) zugegeben. Nach 2-stündigem Erwärmen auf Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1 N NH<sub>4</sub>OH gequencht, bis die Reaktion einen pH-Wert von 8 hatte. Die Reaktion wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,72 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H).

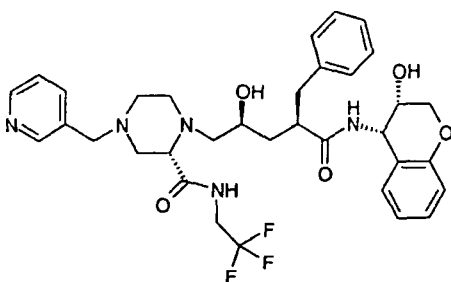
## Schritt C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0236]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (307 mg, 1,77 mmol) ausgegangen wurde und das in Beispiel 12, Schritt D, hergestellte Zwischenprodukt (500 mg, 0,886 mmol) verwendet wurde. Die Reinigung durch Umkristallisation (Dichlormethan/Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,57 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

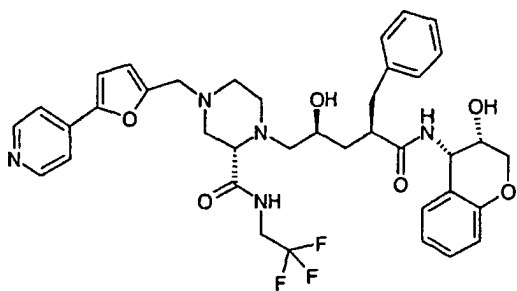
## BEISPIEL 14

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

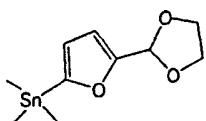


**[0237]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von 3-Pyridincarboxaldehyd (32 µl, 0,30 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (86 mg, 0,15 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 2H), 6,80 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 3,2 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,76 (dd, J = 6,4 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 2,4 Hz, J = 10,8 Hz, 1H), 2,51 (m, 6H), 2,05 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,41 (dt, J = 3,6 Hz, J = 10,0 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 656,3 (M+1).

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

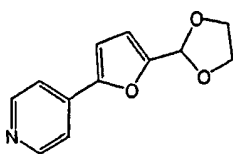


## Schritt A



**[0238]** Zu einer Lösung von 5-Brom-2-furaldehyd (20,0 g, 114 mmol) in 100 ml Benzol wurden Ethylenglycol (15,9 ml, 285 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (282 mg, 1,48 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde unter azeotroper Entfernung von Wasser 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Diethylether (1,5 l) gelöst und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei ein orangefarbenes Öl erhalten wurde. Dieses Material wurde in THF (300 ml) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde sek.-Butyllithium (100 ml einer 1,3 M Lösung in Cyclohexan, 130 mmol) durch eine Kanüle zugegeben. Nach 1 Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von Trimethylzinnchlorid (12,6 g, 63 mmol, als eine Lösung in 50 ml THF) durch eine Kanüle zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch die Zugabe von 100 ml Aceton, gefolgt von 400 ml Wasser, gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (500 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml  $\times$  2) und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei das 5-Trimethylstannylfuran-2-dioxolan als ein orangefarbenes Öl erhalten wurde.

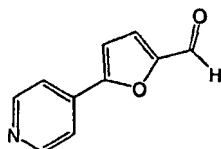
## Schritt B



**[0239]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt wurde in DMF (320 ml) gelöst und mit Diisopropylethylamin (11,9 ml, 68,0 mmol) versetzt, gefolgt von 4-Brompyridin-Hydrochlorid (11,8 g, 57,0 mmol). Zu dieser Lösung wurde anschließend Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (2,0 g, 1,7 mmol) gegeben und die Mischung 1 Stunde auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Reaktion wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 1,5 l Diethylether verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 5%igem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml  $\times$  3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen orangefarbenen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H).



## Schritt C



**[0240]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (2,00 g, 9,20 mmol) in THF (200 ml) bei 0°C wurde 1 N wässriges HCl (32,2 ml, 32,2 mmol) zugegeben. Nach 2-stündigem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1 N NH<sub>4</sub>OH gequenchet, bis die Reaktion einen pH-Wert von 8 hatte. Die Reaktion wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

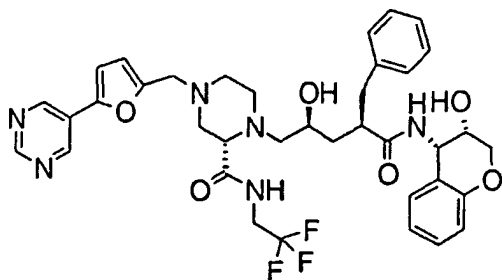
## Schritt D

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

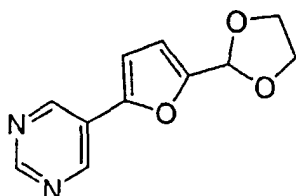
**[0241]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt C hergestellten Zwischenprodukt (307 mg, 1,77 mmol) ausgegangen und das in Beispiel 12, Schritt D, hergestellte Zwischenprodukt (500 mg, 0,886 mmol) verwendet wurde. Das Material wurde in > 95%iger Reinheit aus der Reaktionsmischung als ein weißer Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (DM-SO-D<sub>6</sub>, 500 MHz) 8,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,58 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 4,1 Hz, J = 11,5 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,40 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 8,4 Hz); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

## BEISPIEL 16

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



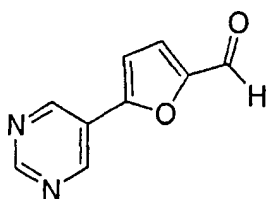
## Schritt A



**[0242]** Zu einer Lösung des in Beispiel 15, Schritt A, hergestellten Trimethylstannylfuran-Zwischenprodukts (5,00 g, 16,5 mmol) in DMF (100 ml) wurde 5-Brompyrimidin (2,62 g, 16,5 mmol) zugegeben, gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,572 g, 0,49 mmol). Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 1,2 l Diethylether verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (500 ml × 2), Wasser (500 ml × 2) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Umkristallisation aus Diethylether/Hexan ergab das Furanylpyrimidin als einen orangefarbenen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,11

(s, 1H), 9,01 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 2H).

#### Schritt B



**[0243]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (837 mg, 3,83 mmol) in THF (100 ml) und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde 1 N wässriges HCl (10 ml, 10 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde bei 0°C wurde die Reaktion durch die Zugabe von konzentriertem NH<sub>4</sub>OH (50 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und die organische Schicht mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um den Aldehyd als einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

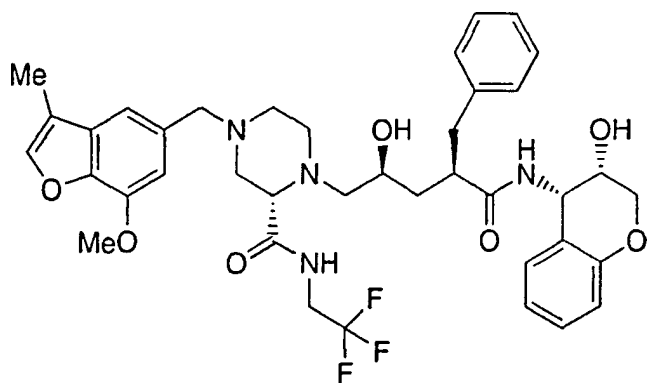
#### Schritt C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

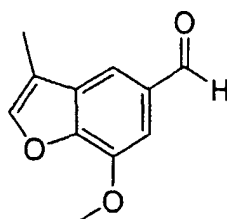
**[0244]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt B hergestellten Aldehyd-Zwischenprodukt (166 mg, 0,953 mmol) ausgegangen wurde und das in Beispiel 12, Schritt D, hergestellte Zwischenprodukt (312 mg, 0,554 mmol) verwendet wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,1 Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,56 (t, J = 10,8 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 723,5 (M+1).

#### BEISPIEL 17

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(3-methyl-7-methoxy-4-benzofuranyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



#### Schritt A



**[0245]** Zu einer Lösung von 5-Iodovanillin (3,00 g, 10,8 mmol) in DMF (10 ml) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,72 g, 27,0

mmol) zugegeben, gefolgt von Allylbromid (0,934 ml, 16,2 mmol). Die Reaktion wurde 1,5 Stunden auf 50°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 300 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1 N wässrigem NaHSO<sub>4</sub> (300 ml), 0,5 N NaHCO<sub>3</sub> (300 ml × 3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde anschließend getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei 3,38 g des Allylethers als ein gelber Feststoff erhalten wurden. Dieses Material wurde in DMF (20 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurden Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (853 mg, 8,05 mmol), Natriumformiat (1,37 g, 20,1 mmol), Tetrabutylammoniumchlorid (2,46 g, 8,86 mmol) und Palladium(II)acetat (90,4 mg, 0,403 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 1 Stunde auf 80°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 300 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1 N NaHSO<sub>4</sub> (300 ml), 0,5 N NaHCO<sub>3</sub> (300 ml × 3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% Ethylacetat in Hexan) ergab den Aldehyd als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 10,0 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

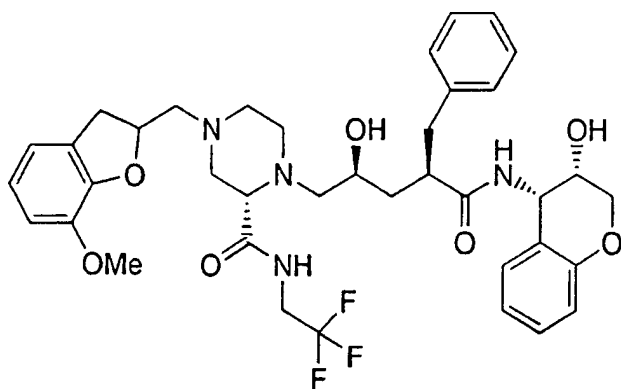
#### Schritt B

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(3-methyl-7-methoxy-4-benzofuran-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

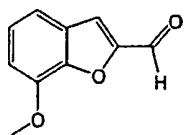
**[0246]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (22,3 mg, 0,118 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (33,2 mg, 0,0589 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (95% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 5H), 3,81 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,92 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (s, 2H); HPLC-MS (ES) 739,4 (M+1).

#### BEISPIEL 18

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuran-yl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid



#### Schritt A



**[0247]** Zu einer Lösung von 7-Methoxy-2-benzofurancarbonsäure (1,04 g, 5,42 mmol) in Benzol (120 ml) wurde Methanol (40 ml) zugegeben, gefolgt von Trimethylsilyldiazomethan (2,72 ml einer 2,0 M Lösung in Hexan, 5,42 mmol). Nach 30 Minuten wurde die Reaktion mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei 1,11 g des Carbonsäuremethylesters als ein weißer Feststoff erhalten wurden. Dieses Material wurde in THF (100 ml) gelöst und die resultierende Lösung auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde LiAlH<sub>4</sub> (13,5 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 13,5 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch

die langsame Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und die organische Schicht mit 1 N  $\text{NaHSO}_4$  (300 ml), gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, um 977 mg des Alkohols als ein farbloses Öl zu ergeben. Dieses Material wurde in DMSO (20 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde Triethylamin (4,52 ml, 32,5 mmol) gegeben, gefolgt von Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (2,58 g, 16,2 mmol). Nach 10 Minuten wurde die Reaktion mit Dichlormethan (200 ml) verdünnt und mit 1 N wässrigem  $\text{NaHSO}_4$  (200 ml) gewaschen, gefolgt von 0,5 N wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml). Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei der Aldehyd als ein gelbes Öl erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).

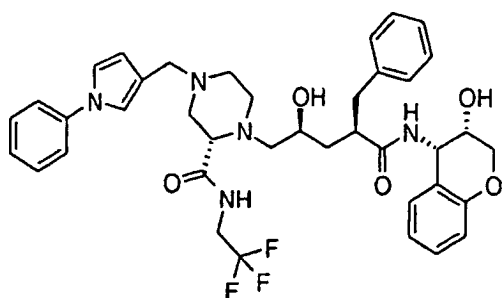
#### Schritt B

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuran-yl)methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

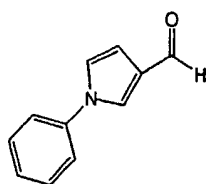
**[0248]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (25,6 mg, 0,145 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (41,0 mg, 0,0727 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (95% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,33 (s, 1H), 7,22 (m, 10H), 6,83 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,18 (dd,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,07 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 4,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,75 (m, 1H, 1H), 3,63 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,91 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,57 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 1,27 (s, 1H); HPLC-MS (ES) 725,4 (M+1).

#### BEISPIEL 19

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



#### Schritt A



**[0249]** Zu einer Lösung von Anilin (1,68 ml, 18,4 mmol) in Essigsäure (25 ml) wurde 2,5-Dimethoxy-3-tetrahydrofuran-carboxaldehyd (2,95 g, 18,4 mmol) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 30 Minuten auf  $90^\circ\text{C}$  erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde langsam zu gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) zugegeben und die Mischung mit Dichlormethan (200 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% Ethylacetat in Hexan) ergab den Aldehyd als ein gelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

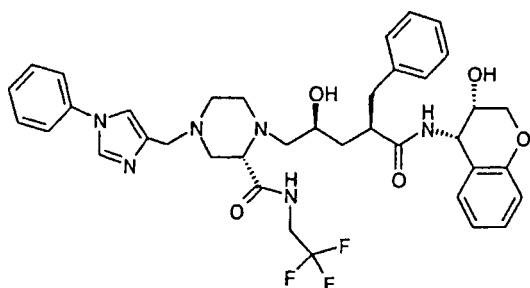
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

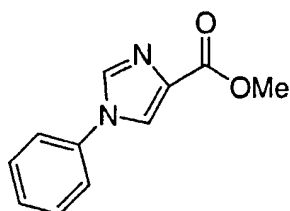
**[0250]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (19,7 mg, 0,115 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (43,3 mg, 0,0767 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,38 (s, 1H), 7,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,2 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 4,4 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,91 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,58 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 720,5 (M+1).

## BEISPIEL 20

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

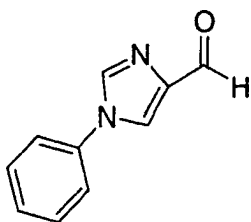


## Schritt A



**[0251]** Zu einer Lösung von Anilin (3,16 ml, 34,7 mmol) in Ethanol (66 ml) wurde Essigsäure (3,5 ml) zugegeben, gefolgt von Triethylorthoformiat (5,77 ml, 34,7 mmol). Die Mischung wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Methylnitroacetat (6,38 ml, 69,4 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion erneut 3,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt und der gebildete Niederschlag durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, wobei 5,16 g des Nitroenamins als ein weißer Feststoff wurden. Dieses Material wurde in Triethylorthoformiat (60 ml) gelöst. Zu der Lösung wurde 10% Pd/C (1,70 g) gegeben und die Reaktion 2 Stunden unter 2,5 atm  $\text{H}_2$  bei 70°C gesetzt. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in THF (300 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von 1 N wässrigem HCl, bis die Lösung einen pH-Wert von 1 hatte. Nach 30 Minuten bei 0°C wurde die Lösung mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 8 eingestellt und mit Ethylacetat (300 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (65% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 3,92 (s, 3H).

## Schritt B



**[0252]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Methylesters (200 mg, 0,990 mmol) in THF (4 ml) bei 0°C wurde  $\text{LiAlH}_4$  (1,98 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 1,98 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von 20%igem wässrigem NaOH (2 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und die organische Schicht mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingedunstet, wobei 166 mg des Alkohols als ein farbloses Öl erhalten wurden. Dieses Material wurde in 1:1 Pentan:Dichlormethan (10 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,10 g Celite zugegeben, gefolgt von  $\text{MnO}_2$  (1,10 g, 12,7 mmol). Nach 2 Stunden wurde die Mischung durch Celite filtriert und im Vakuum eingedunstet, wobei der Aldehyd erhalten wurde, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 9,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 5H).

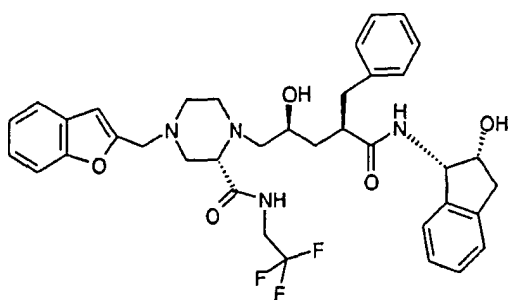
## Schritt C

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

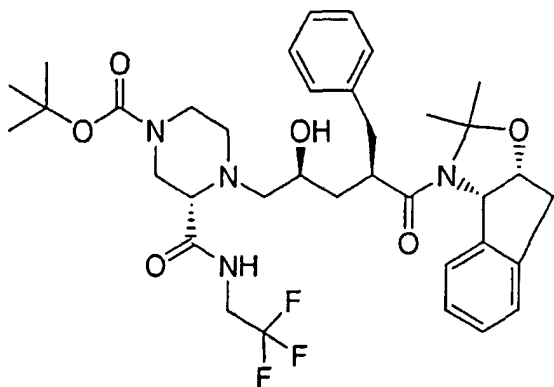
**[0253]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt B hergestellten Aldehyd (18 mg, 0,11 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (50 mg, 0,089 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (7% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,10 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,53 (m, 6H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,82 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,75 (m, 6H), 2,59 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,05 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 1,41 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 721,6 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 21

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

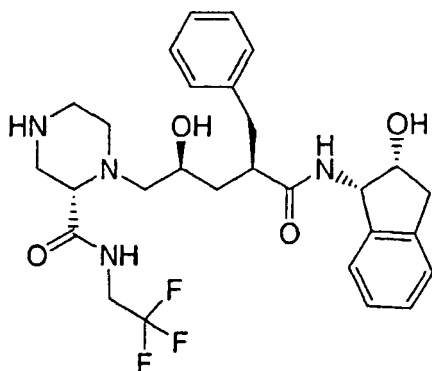


## Schritt A



**[0254]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 12, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (187 mg, 0,603 mmol) und dem in Beispiel 8, Schritt A, eingesetzten Epoxid-Zwischenprodukt (250 mg, 0,663 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (65% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,25 (m, 8H), 6,92 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (1H), 3,09 (s, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,88 (dd, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (t, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 689,2 (M+1).

## Schritt B



**[0255]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (288 mg, 0,419 mmol) in 2-Propanol (10 ml) bei 0°C wurde konzentrierte wässrige HCl (10 ml) zugegeben. Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 2 N wässrigem NaOH auf pH 8 gebracht. Die Mischung wurde anschließend mit Ethylacetat (200 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,00 (t, 1H), 7,22 (m, 9H), 6,17 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,98 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 549,2 (M+1).

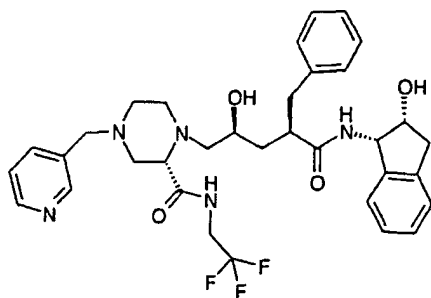
## Schritt C

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0256]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von Benzofuran-2-carboxaldehyd (22 mg, 0,15 mmol) und dem in Beispiel 21, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (70 mg, 0,13 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7,52 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,19 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,31 (dt,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (d, 5,2 Hz, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,75 (m, 7H), 2,61 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,54 (dd,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,02 (dt,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 1,40 (dt,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 10,0$  Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 679,2 (M+1).

## BEISPIEL 22

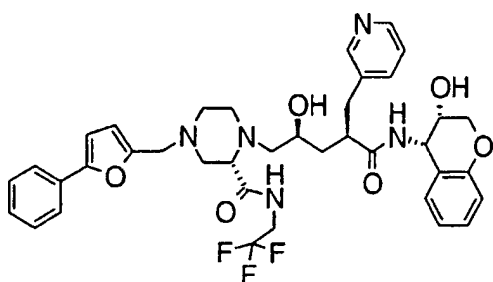
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



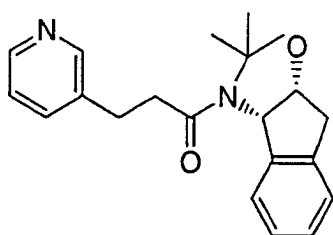
**[0257]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von Pyridin-3-carboxaldehyd (28 mg, 0,26 mmol) und dem in Beispiel 21, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt ausgegangen wird (70 mg, 0,13 mmol). Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,47 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,81 (dt,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (m, 9H), 5,20 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,32 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,85 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,47 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,34 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 640,3 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 23

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



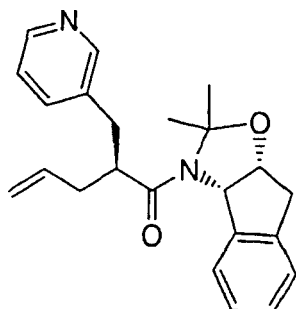
## Schritt A



**[0258]** Zu einer Lösung von 2(R)-Hydroxy-1(S)-aminoindan (98,7 g, 660 mmol) in DMF (400 ml) wurde Dichlormethan (2,2 l) zugegeben, gefolgt von 3-Pyridinpropionsäure (100 g, 660 mmol), HOBT (134 g, 990 mmol) und EDC (189 g, 990 mmol). Nach 2 Stunden wurde die dicke Aufschlämmung filtriert und das Filtrat im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Dichlormethan (1,5 l) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu der Lösung wurde 2-Methoxypropen (259 ml, 2,69 mol) zugegeben, gefolgt von Camphersulfonsäure (150 g, 697 mmol). Die Mischung wurde innerhalb von 1 Stunde auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann mit 1 N wässrigem NaOH auf pH 10 gebracht. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde mit Hexan verrieben, um einen beigefarbenen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 5,14 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

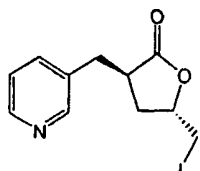


## Schritt B



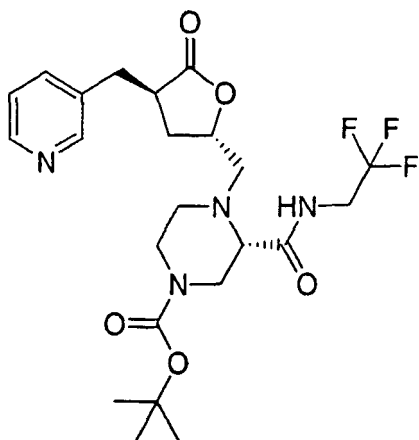
**[0259]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt N, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das Zwischenprodukt aus Schritt A (30,0 g, 93,1 mmol) verwendet wurde. Das Verreiben des Rohmaterials mit Hexan ergab die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,82 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

## Schritt C



**[0260]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt B (29,8 g, 82,2 mmol) in THF (250 ml) wurde Wasser (250 ml) zugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit I<sub>2</sub> (83,5 g, 329 mmol) versetzt, gefolgt von Methansulfonsäure (10,7 ml, 164 mmol). Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde anschließend mit Ethylacetat (1 l) verdünnt und mit 1 N NaHSO<sub>4</sub> (300 ml × 3) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht und mit Dichlormethan (500 ml × 2) extrahiert. Diese organischen Schichten wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,51 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,20 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 318,0 (M+1).

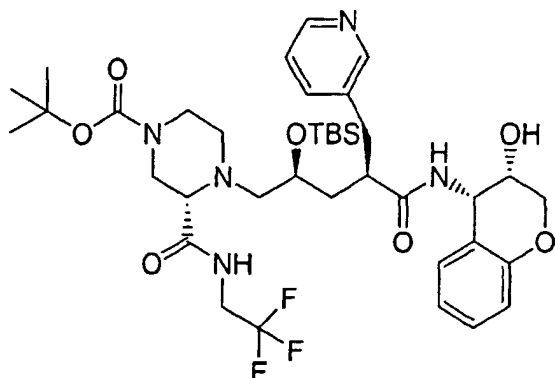
## Schritt D



**[0261]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt C (6,90 g, 21,8 mmol) in DMF (15 ml) wurden das Zwischenprodukt von Beispiel 12, Schritt B, (5,83 g, 18,7 mmol) und Di-iso-propylethylamin (3,92 ml, 22,5 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 16 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (1 l) verdünnt und mit 0,5 N wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (300 ml × 3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie

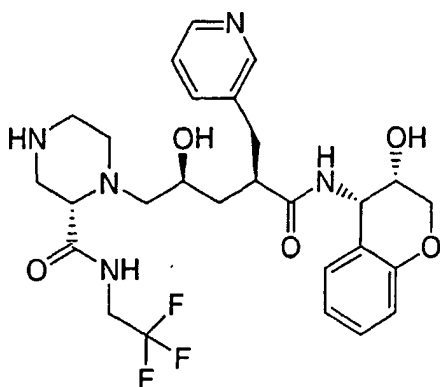
ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

## Schritt E



**[0262]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt D (3,35 g, 6,70 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (30 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde 1 N wässriges LiOH (7,36 ml, 7,36 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion im Vakuum eingengt und das Carbonsäureprodukt (Lithiumsalz) durch wiederholtes azeotropes Trocknen mit Benzol im Vakuum zu einem weißen Pulver getrocknet. Dieses Material wurde in DMF (50 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurden tert.-Butyldimethylsilylchlorid (10,1 g, 67,0 mmol) und Imidazol (9,12 g, 134 mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 0,05 N wässrigem pH-7-Phosphatpuffer (100 ml) gequenchet und mit Ethylacetat (300 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Der resultierende Silylester wurde in THF (20 ml) gelöst und mit Wasser (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde im Vakuum eingengt, wobei das verbliebene Wasser durch wiederholtes azeotropes Trocknen mit Benzol im Vakuum entfernt wurde. Die resultierende freie Säure wurde in DMF (100 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde das chirale Aminochromanol-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt L, (1,11 g, 6,70 mmol) zugegeben, gefolgt von HOBT (2,26 g, 16,7 mmol), Di-iso-propylethylamin (4,61 ml, 26,8 mmol) und HBTU (3,81 g, 10,0 mmol). Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit 0,5 N  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml  $\times$  3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,48 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,64 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

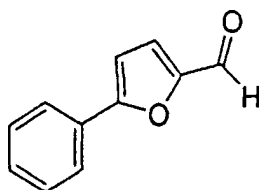
## Schritt F



**[0263]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (5,32 g, 6,83 mmol) in 2-Propanol (20 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde konzentrierte wässrige HCl (20 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion zu gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (400 ml) gegeben und mit Dichlormethan extrahiert, bis in der wässrigen Schicht gemäß HPLC-Analyse kein Produkt mehr verblieben war (200 ml  $\times$  20). Die vereinten organischen Schichten wurden im Vakuum eingengt, wobei die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400

MHz) 8,41 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,85 (m, 3H), 2,50 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

## Schritt G



**[0264]** Zu einer Lösung von 4-Bromfurancarboxaldehyd (2,00 g, 11,4 mmol) in desoxygeniertem DMF (50 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (660 mg, 0,570 mmol) zugegeben, gefolgt von Phenylboronsäure (1,39 g, 11,4 mmol) und 2 N wässrigem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11,4 ml einer 2,0 M Lösung, 22,9 mmol). Die Mischung wurde 16 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt. Die Mischung wurde mit 0,5 N  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml  $\times$  3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

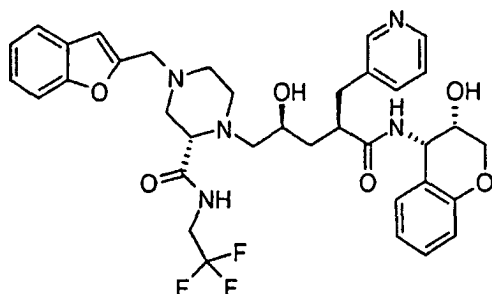
## Schritt H

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0265]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt F hergestellten Zwischenprodukt (368 mg, 0,652 mmol) und dem in Schritt G hergestellten Aldehyd (168 mg, 0,978 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab 348 mg (74%) der Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,16 (s, 1H), 8,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,4 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 5,2 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 2,8 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,87 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,51 (t, J = 10,8 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 722,4 (M+1).

## BEISPIEL 24

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-(2-Benzopyran-2-ylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

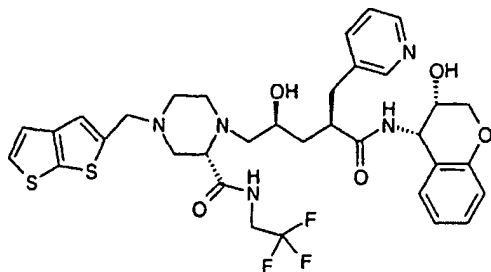


**[0266]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (357 mg, 0,632 mmol) und Benzofuran-2-carboxaldehyd (185 mg, 1,26 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,19 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,12 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 4,4 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 5,2 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,35 (t, J = 2,4

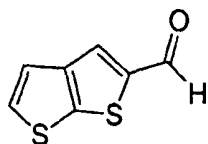
Hz, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,61 (dd, J = 3,2 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,89 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,55 (t, J = 10,4 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 696,3 (M+1).

## BEISPIEL 25

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-(thieno[2,3-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0267]** Zu einer Lösung von 2-Thienothiophencarbonsäure (hergestellt wie bei Gronowitz, S.; Persson, B. Acta Chem. Scand., 1967, 21, 812–813, beschrieben) (0,981 g, 5,32 mmol) in Benzol (38 ml) wurde Methanol (13 ml) zugegeben, gefolgt von Trimethylsilyldiazomethan (3,99 ml einer 1,5 M Lösung in Hexan, 7,99 mmol). Nach 20 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von Essigsäure (5 ml) gequenchet und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Dieser Methylester wurde in THF (15 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Lithiumaluminiumhydrid (10,6 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 10,6 mmol) zugegeben. Nach 20 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von 20%igem wässrigem NaOH (20 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der resultierende Alkohol wurde in Dichlormethan (25 ml) gelöst und die Reaktion mit Celite (100 mg) versetzt, gefolgt von Pyridiniumchlorchromat (1,57 g, 7,28 mmol). Nach 90 Minuten wurde die Reaktion mit Diethylether (200 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Die Flüssigkeit wurde im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (11% Ethylacetat in Hexan) ergab den Aldehyd.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

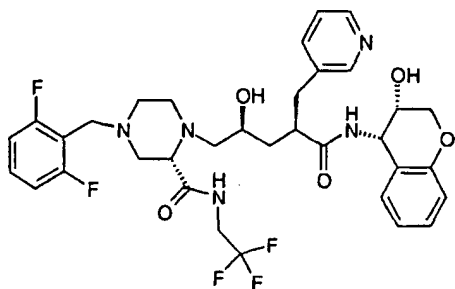
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-(thieno[2,3-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0268]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (357 mg, 0,632 mmol) und dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (220 mg, 1,32 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (7,5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,40 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,8 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,80 (dt, J = 0,8 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 7,6 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,08 (dt, J = 2,4 Hz, J = 10,4 Hz, 1H), HPLC-MS (ES) 718,4 (M+1).

## BEISPIEL 26

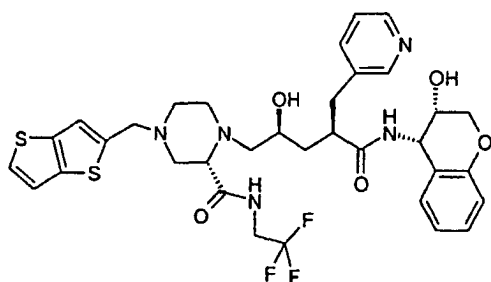
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[(2,6-Difluorphenyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



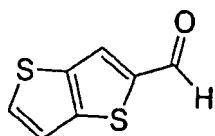
**[0269]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (50 mg, 0,089 mmol) und 2,6-Difluorbenzaldehyd (25 mg, 0,178 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,40 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,0 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,40 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 692,2 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 27

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-(thien o[3,2-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0270]** Zu einer Lösung von Thieno[3,2-b]thiophen (100 mg, 0,700 mmol) in DMF (5 ml) bei 0°C wurde  $\text{POCl}_3$  (110 mg, 0,700 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde langsam innerhalb von 1 Stunde auf 100°C erhitzt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in kaltes Wasser (100 ml) gegossen. Der pH-Wert wurde mit festem Natriumacetat auf 6 eingestellt und die Mischung mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (d, 1H).

## Schritt B

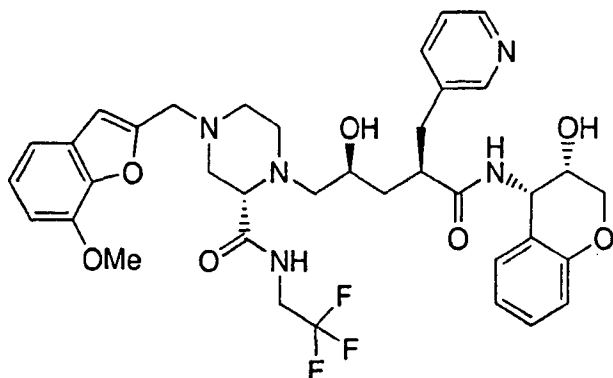
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-(thien o[3,2-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0271]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens

erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (50 mg, 0,089 mmol) und dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (22,6 mg, 0,13 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (13% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,40 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,82 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,16 (dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,83 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,42 (m, 5H), 2,08 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 1,43 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 718,1 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 28

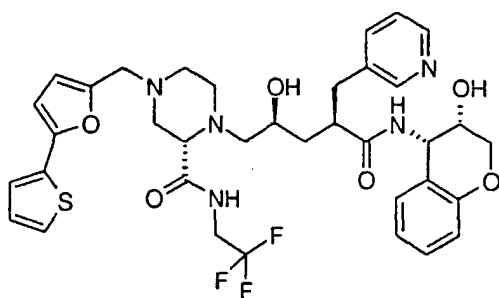
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuran-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



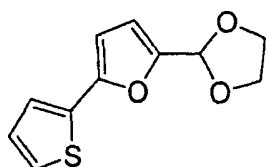
[0272] Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (53,1 mg, 0,094 mmol) und dem in Beispiel 18, Schritt A, hergestellten Aldehyd (33,1 mg, 0,188 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,34 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,77 (m, 2H), 6,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,11 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (m, 3H), 3,06 (dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 2,00 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 1,36 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 726,3 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 29

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-[[5-(2-thienyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

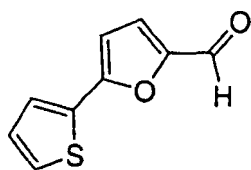


## Schritt A



**[0273]** Zu einer Lösung von 5-Brom-2-furaldehyd (20 g, 0,11 mol) in Benzol (100 ml) wurden Ethylenglycol (16 ml, 0,28 mol) und p-Toluolsulfonsäure (290 mg, 1,5 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei Wasser azeotrop entfernt wurde, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Diethylether (1,5 l) verdünnt. Die Lösung wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (150 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 23 g eines farblosen Öls erhalten wurden. Ein Teil dieses Materials (3,0 g, 14 mmol) wurde in DMF (8 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2-(Tributylstannyl)thiophen (5,2 ml, 16 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (560 mg, 0,48 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit 0,5 N wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (125 ml  $\times$  3) und Salzlösung (125 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 2H).

## Schritt B



**[0274]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (1,28 g, 5,75 mmol) in THF (35 ml) wurde 1 N wässriges HCl (25 ml, 25 mmol) zugegeben. Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion auf gesättigtes wässriges  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) gegossen und mit Ethylacetat (1 l) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung als ein orangefarbenes Öl erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,69 (d, 1H).

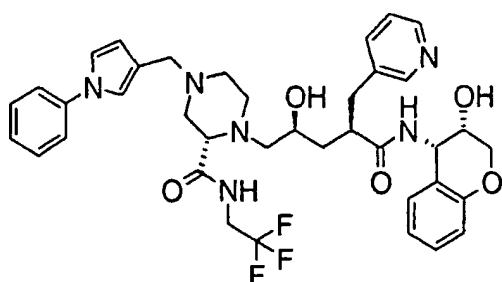
## Schritt C

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-4-[[5-(2-thienyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0275]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (43,3 mg, 0,0766 mmol) und dem in Schritt B hergestellten Aldehyd (29,4 mg, 0,165 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (7% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,14 (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 5,22 (dd,  $J = 4,1$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,70 (m, 3H), 2,53 (dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,50 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 728,3 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 30

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

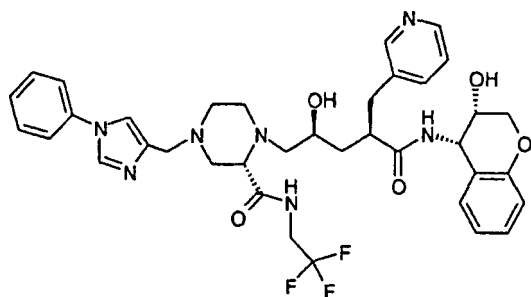


**[0276]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (52,7 mg, 0,0934 mmol) und dem in Beispiel 19, Schritt A, hergestellten Aldehyd (47,9 mg, 0,280 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung

durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,56 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,22 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,11 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,78 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,55 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,44 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,00 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 2,46 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 1,88 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,55 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 721,4 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 31

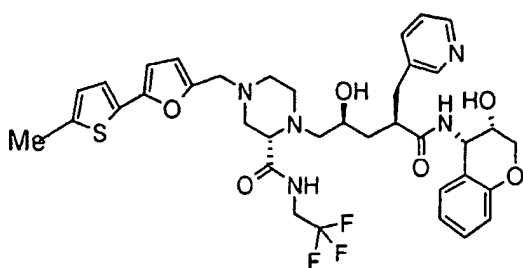
( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



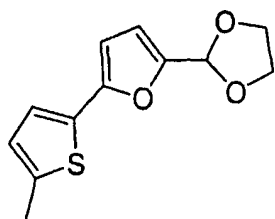
**[0277]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (90 mg, 0,160 mmol) und dem in Beispiel 20, Schritt B, hergestellten Aldehyd (14 mg, 0,081 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (15% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,41 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dt,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,12 (dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,09 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,28 (s, 1H); HPLC-MS (Es) 722,4 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 32

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-methyl-2-thienyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A

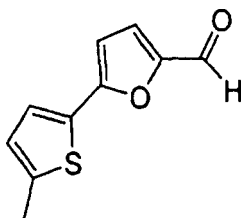


**[0278]** Zu einer Lösung des in Beispiel 29, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukts (1,00 g, 4,50 mmol) in THF (25 ml) bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde sek.-Butyllithium (4,15 ml einer 1,3 M Lösung in Cyclohexan, 5,40 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion 1 Stunde auf  $-50^\circ\text{C}$  erwärmt, dann wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt.



Iodmethan (0,309 ml, 4,95 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion auf 0°C erwärmt und 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch die langsame Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) gequencht und mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-chromatographie (10% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,08 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

## Schritt B



**[0279]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (912 mg, 3,86 mmol) in THF (20 ml) bei 0°C wurde 1 N wässriges  $\text{HCl}$  (10 ml, 10 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion durch die langsame Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) gequencht und mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

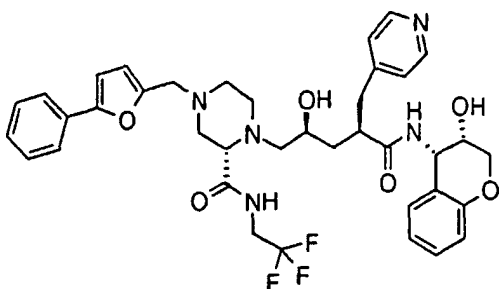
## Schritt C

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-methyl-2-thienyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

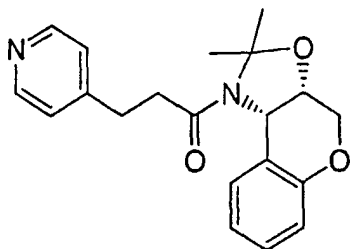
**[0280]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (404 mg, 0,716 mmol) und dem in Schritt B hergestellten Aldehyd (291 mg, 1,51 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flash-chromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,18 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,20 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,02 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 6,77 (m, 4H), 6,35 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,68 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,47 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 742,3 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 33

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(4-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

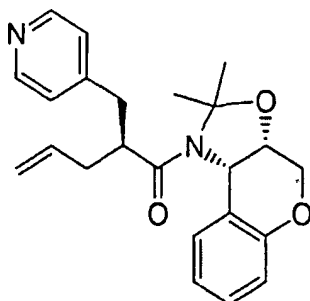


## Schritt A



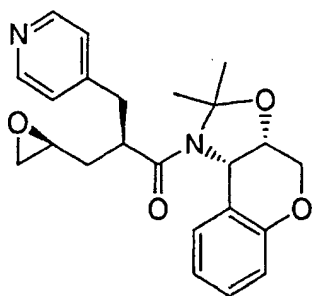
**[0281]** Zu einer Lösung von 3-(4-Pyridyl)acrylsäure (25,0 g, 168 mmol) in 1:1 Ethanol:THF (250 ml) wurden 10% Pd(0)/C (2,50 g) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde unter 110 psi H<sub>2</sub> gegeben, bis 1,0 Äquivalente H<sub>2</sub> verbraucht worden waren, was durch einen Druckabfall im Reaktionsgefäß deutlich wird. Die Mischung wurde dann mit 1 l heißem Methanol verdünnt und durch Celite filtriert, wobei mit heißem Methanol nachgewaschen wurde. Die erhaltene Flüssigkeit wurde im Vakuum eingeeengt, um 11,0 g (43% 3-(4-Pyridyl)propionsäure zu ergeben. Dieses Material wurde in DMF (300 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurden das Aminochromanol-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt L, (12,0 g, 72,5 mmol), HOBT (11,7 g, 87,0 mmol), Di-iso-propylethylamin (27,8 ml, 159 mmol) und HBTU (27,5 g, 72,5 mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 0,5 N wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (500 ml) gequenchet und mit Ethylacetat (1 l) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 0,5 N NaHCO<sub>3</sub> (300 ml × 3) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei 13,2 g (61%) des Amids als ein weißer Feststoff erhalten wurde. Ein Teil dieses Materials (2,27 g, 7,61 mmol) wurde in Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit 2-Methoxypropen (3,64 ml, 38 mmol) versetzt, gefolgt von Camphersulfonsäure (1,20 g, 5,17 mmol). Nach 3 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1,4 ml Triethylamin gequenchet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein klares Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,55 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,18 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (s, 1H).

## Schritt B



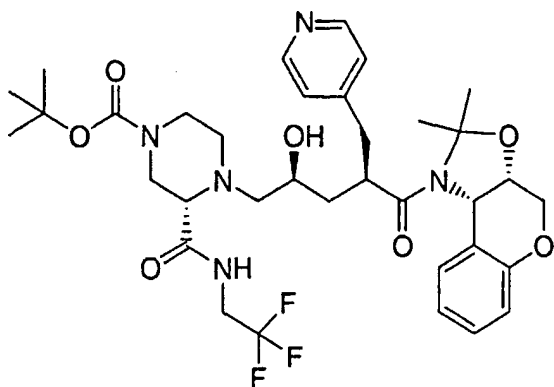
**[0282]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt N, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (3,89 g, 11,5 mmol) verwendet wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (80% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. Das <sup>1</sup>H-NMR zeigte eine 3:1-Mischung aus Rotameren. <sup>1</sup>H-NMR des Hauptrotamers: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

## Schritt C



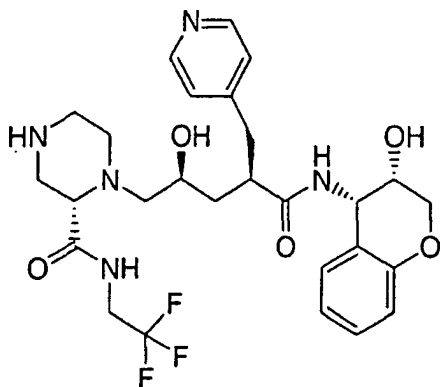
**[0283]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des zweistufigen Verfahrens, das in Beispiel 1, Schritte O und P, beschrieben wurde, erhalten, wobei das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (3,32 g, 8,78 mmol) verwendet wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (2% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. Das  $^1\text{H-NMR}$  zeigte eine 3:1-Mischung aus Rotameren.  $^1\text{H-NMR}$  des Hauptrotamers ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,57 (t, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

## Schritt D



**[0284]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt C (1,89 g, 4,80 mmol) hergestellte Zwischenprodukt (1,89 g, 4,80 mmol) und das in Beispiel 12, Schritt B, hergestellte Piperazin-Zwischenprodukt (1,50 g, 4,80 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (4% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen gelben Gummi.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (2H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (s, 3H).

## Schritt E



**[0285]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt D, beschriebenen Verfahrens als ein weißer Feststoff erhalten, wobei das in Schritt D hergestellte Zwischenprodukt (2,13 g, 3,02 mmol) er-

halten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,40 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,08 (d, 1H).

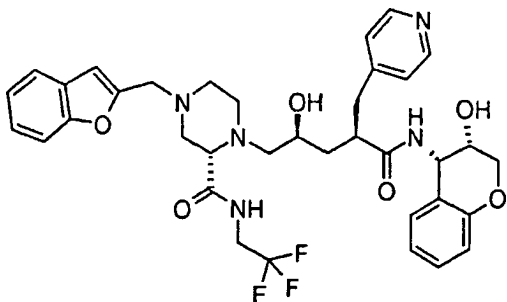
## Schritt F

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(4-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0286]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 33, Schritt E, hergestellten Zwischenprodukt (104 mg, 0,184 mmol) und dem in Beispiel 23, Schritt G, hergestellten Aldehyd (74 mg, 0,431 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Verreiben des Rohmaterials mit Diethylether ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,39 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,36 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (dt,  $J = 1,1$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,09 (dd,  $J = 3,2$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 1,39 (t, 1H); HPLC-MS (ES 722,5 (M+1).

## BEISPIEL 34

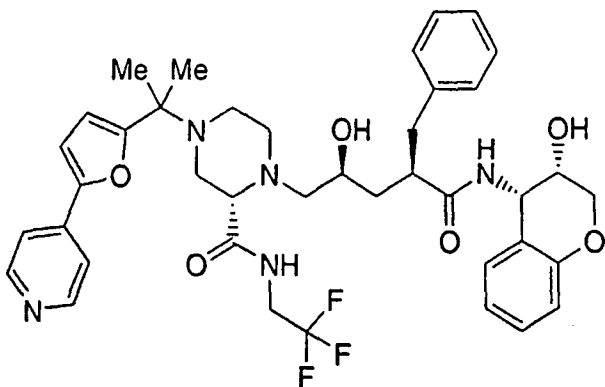
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(4-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



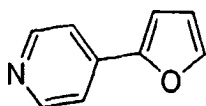
**[0287]** Die Titelverbindung wurde durch das in Beispiel 12, Schritt E, beschriebene Verfahren erhalten, wobei von dem in Beispiel 33, Schritt E, hergestellten Zwischenprodukt (50 mg, 0,088 mmol) und Benzofuran-2-carboxaldehyd (30 mg, 0,20 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (4% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,32 (dt,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,82 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,70 (m, 5H), 2,46 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 1,87 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 696,4 (M+1).

## BEISPIEL 35

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

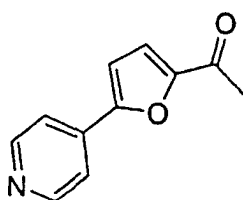


## Schritt A



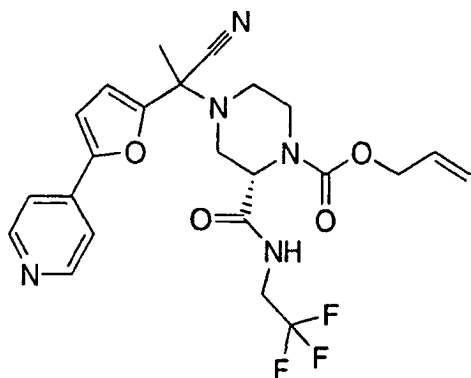
**[0288]** Zu einer Lösung von 2-(Tributylstannyl)furan (52,1 ml, 165 mmol) in DMF (1,6 l) wurden Di-iso-propylethylamin (43,0 ml, 248 mmol) und 4-Brompyridin-Hydrochlorid (35,4 g, 182 mmol) zugegeben, gefolgt von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (5,74 g, 49,7 mmol). Die Lösung wurde 4 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 2 l Diethylether verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 50%igem gesättigtem KF (1 l × 2) gewaschen, gefolgt von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (1 l) und Salzlösung (1 l). Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,61 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,50 (t, 1H).

## Schritt B



**[0289]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (11,3 g, 78,3 mmol) in THF (300 ml) bei -78°C wurde sek.-Butyllithium (66,3 ml einer 1,3 M Lösung in Cyclohexan, 86,1 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde bei -78°C wurde N-Methoxy-N-methylacetamid (9,69 g, 94,0 mmol) zugegeben. Nach 5 Stunden bei -78°C wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NH<sub>4</sub>Cl (500 ml) gequencht, auf Umgebungstemperatur erwärmt und mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (80% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,70 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,56 (s, 3H).

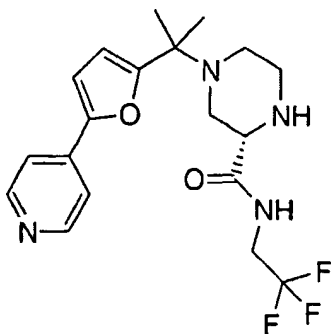
## Schritt C



**[0290]** Zu einer Lösung des in Beispiel 12, Schritt A, hergestellten Piperazin-Zwischenprodukts (18,2 g, 46,1 mmol) in Dichlormethan (200 ml) wurde Trifluoressigsäure (100 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion unter Hochvakuum auf eine minimale Masse eingeeengt, wobei ein farbloses Öl erhalten wurde. Zu diesem Material wurde langsam Trimethylsilylcyanid (50 ml) durch eine Kanüle unter einer gefluteten Stickstoffatmosphäre zugegeben (Vorsicht: HCN-Entwicklung). Zu dieser Lösung wurde anschließend das in Schritt B hergestellte Keton-Zwischenprodukt (6,63 g, 35,4 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 3 Stunden auf 60°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde langsam zu einer gut gerührten Mischung aus Eis und 50%igem wässrigem NH<sub>4</sub>OH durch eine Kanüle zugegeben. Diese Lösung wurde mit Ethylacetat (500 ml × 2) extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (80% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung (1:1-Mischung aus Diastereomeren) als einen gelben

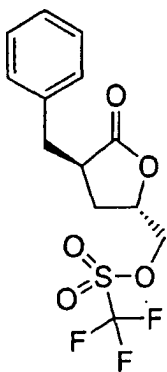
Feststoff.

## Schritt D



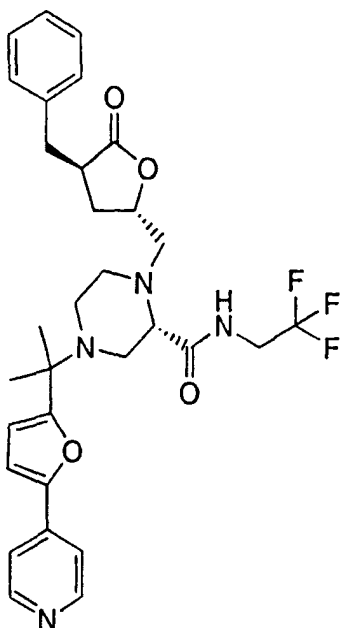
**[0291]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (8,62 g, 17,6 mmol) in THF (90 ml) wurde Thiosalicylsäure (4,06 g, 23,3 mmol) zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylidinaeton) (804 mg, 0,877 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (1,01 g, 1,76 mmol) in THF (90 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1%igem wässrigem HCl (100 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (300 ml) verdünnt und mit 1%igem wässrigem HCl (100 ml  $\times$  3) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 8 gebracht und mit Ethylacetat (300 ml) extrahiert. Diese organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Öl wurde in 1,2-Dimethoxyethan (200 ml) gelöst und auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Methylmagnesiumchlorid (50 ml einer 3,0 M Lösung in THF, 150 mmol) zugegeben und die Suspension 20 Stunden bei  $20^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch die langsame Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) gequencht und auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Aceton) ergab die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

## Schritt E



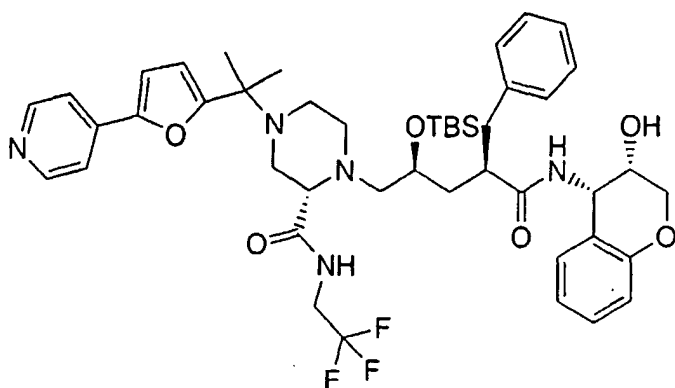
**[0292]** Zu einer Lösung von Dihydro-5(S)-(hydroxymethyl)-3(R)-(phenylmethyl)-3(2H)furanon (hergestellt wie bei Dorsey et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 3443–3451, beschrieben) (4,04 g, 19,6 mmol) in Dichlormethan (50 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde 2,6-Lutidin (3,42 ml, 29,4 mmol) zugegeben, gefolgt von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (4,28 ml, 25,5 mmol). Nach 1 Stunde wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (20 ml) gequencht und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Aceton) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,60 (dd, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,20 (m, 2H).

## Schritt F



**[0293]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Piperazin-Zwischenprodukts (4,55 g, 11,5 mmol) in 2-Propanol (11,5 ml) bei 0°C wurde Di-iso-propylethylamin (4,00 ml, 23,0 mmol) zugegeben, gefolgt von dem in Schritt E hergestellten Lacton-Zwischenprodukt (4,27 g, 12,6 mmol). Nach 1 Stunde bei 0°C wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) gequencht und mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen beigefarbenen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

## Schritt G



**[0294]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 23, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt F hergestellte Lacton-Zwischenprodukt (3,16 g, 5,41 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt L, hergestellte Aminochromanol-Zwischenprodukt (1,16 g, 7,03 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (75% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

## Schritt H

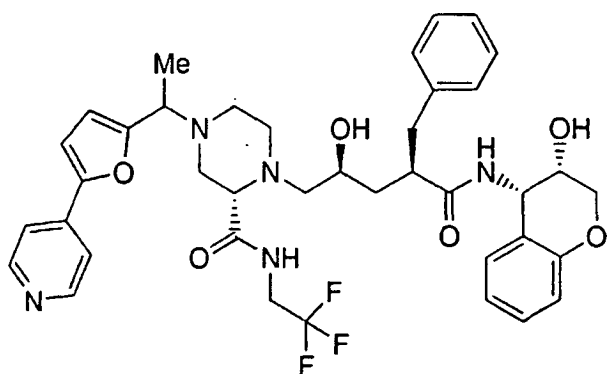
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0295]** Zu einer Lösung des in Schritt G hergestellten Zwischenprodukts (4,12 g, 4,78 mmol) in THF (50 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (47,8 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 47,8 mmol) zugegeben. Nach 9 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 4,4 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 5,2 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,89 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,65 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

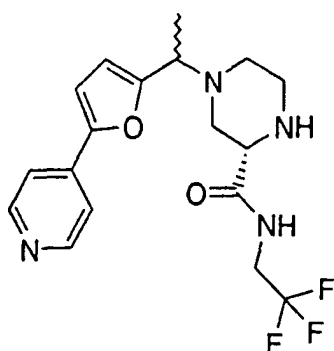
## BEISPIEL 36

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4-pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4-pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A

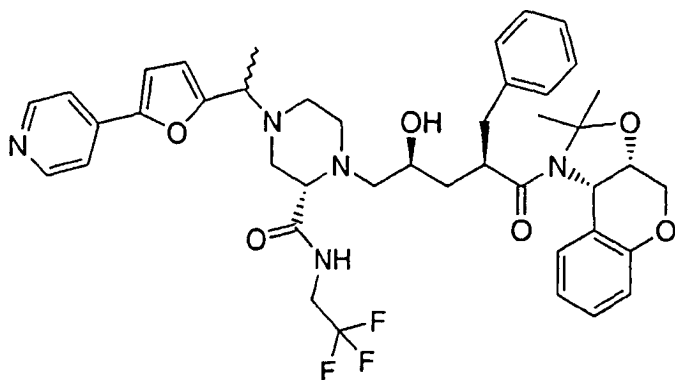


**[0296]** Zu einer Lösung des in Beispiel 35, Schritt C, hergestellten Zwischenprodukts (740 mg, 1,56 mmol) in THF (5 ml) wurde Thiosalicylsäure (360 mg, 2,33 mmol) zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylideneacetone) (72,5 mg, 0,079 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (67,4 mg, 0,158 mmol) in THF (5 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1%iger wässriger HCl (100 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Diethylether (300 ml) verdünnt und mit 1%iger wässriger HCl (50 ml  $\times$  3) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Diese organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (7% Methanol in Ethylacetat) ergab das freie Piperazin als einen weißen Feststoff. Zu einer Lösung dieses Zwischen-



produkts (313 mg, 0,770 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde  $\text{NaBH}_4$  (582 mg, 15,4 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde auf 83°C erwärmt und 2,5 Stunden gerührt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{NaHCO}_3$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als eine 1:1 Mischung aus Diastereomeren.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (dd, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,48 (d, 3H); HPLC-MS (ES) 383,3 (M+1) in zwei Peaks, 1:1-Verhältnis.

## Schritt B



**[0297]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 36, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukt (163 mg, 0,425 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Epoxid-Zwischenprodukt (235 mg, 0,597 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (100:10:0,5 Dichlormethan:Methanol: $\text{NH}_4\text{OH}$ ) ergab 220 mg (67%) einer 1:1-Mischung aus Diastereomeren. HPLC-MS (ES) 776,6 (M+1) als 2 Peaks, 1:1-Verhältnis. Dieses Material wurde durch Chromatotron (0–3% Methanol in Ethylacetat) weiter gereinigt, um Material zu ergeben, das mit dem schneller eluierenden Diastereomer (Diastereomer A) angereichert war, und dann Material, das mit dem langsam eluierenden Diastereomer (Diastereomer B) angereichert war.

## Schritt C

( $\alpha\text{R},\gamma\text{S},2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4-pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0298]** Das mit Diastereomer A angereicherte Material aus Schritt B (32 mg, 41  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 10 ml einer gesättigten Lösung von HCl (g) in Methanol bei 0°C gelöst. Die Reaktion wurde innerhalb von 18 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert, und die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Chromatotron (50% Aceton in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. (Diastereomer A, > 95% diastereomerenrein)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,09 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,35 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,73 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 3,0 Hz, J = 13,0 Hz, 1H), 1,89 (t, 1H), 1,55 (t, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H); HPLC-MS (ES) 736,6 (M+1). Die chirale HPLC (Chiralpak AD-Säule, 20% 2-Propanol in Hexan) zeigte eine Diastereomerenreinheit von > 95% ( $t_r$  = 14,80 min).

## Schritt D

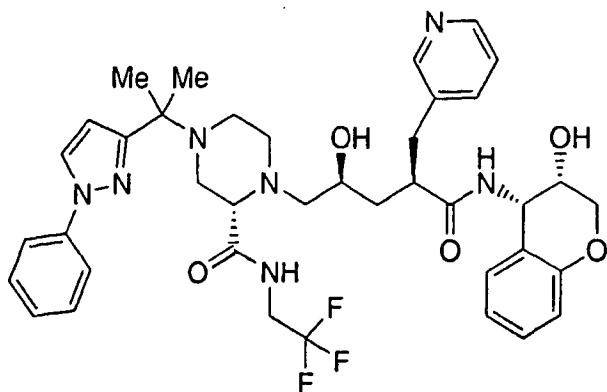
( $\alpha\text{R},\gamma\text{S},2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4-pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0299]** Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Schritt C beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das mit Diastereomer B angereicherte Material aus Schritt B (23 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) verwendet wurde. Die Reinigung durch Chromatotron (150:10:1 Dichlormethan:Methanol: $\text{NH}_4\text{OH}$ ) ergab 10 mg (46%) einer Mischung aus Diastereomeren ohne nennenswerte diastereomere Anreicherung im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Eine gesättigte Lösung dieses Materials in 2-Propanol wurde hergestellt, und 1 ml dieser Lösung wurde auf eine chirale präparative HPLC-Säule (Chiralpak AD, 20% 2-Propanol in Hexan) gespritzt. Die mit Diastereomer B angereicherten Fraktionen wurden gesammelt und im Vakuum eingeeengt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

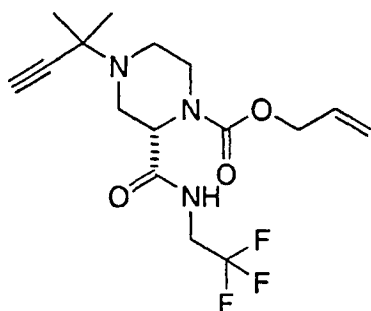
ten wurde. Die chirale HPLC (Chiralpak AD, 20% 2-Propanol in Hexan) zeigte eine 82:18-Mischung aus Diastereomer B ( $t_r$  = 16,16 min) und Diastereomer A ( $t_r$  = 14,80 min).  $^1\text{H-NMR}$  des Haupt-Diastereomers ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,63 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H), 7,50 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,09 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 6,79 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 6,36 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 6,00 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (dd,  $J$  = 3,9 Hz,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (d,  $J$  = 11,5 Hz, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,45 (d,  $J$  = 13,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,90 (t, 1H), 1,55 (t, 1H), 1,49 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 3H); HPLC MS (ES) 736,5 (M+1).

## BEISPIEL 37

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

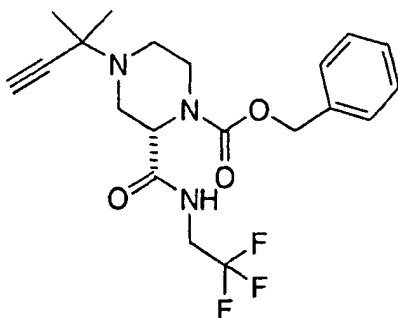


## Schritt A



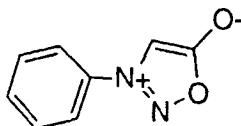
**[0300]** Zu einer Lösung des in Beispiel 12, Schritt A, hergestellten Piperazin-Zwischenprodukts (15,3 g, 38,7 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde Trifluoressigsäure (25 ml) zugegeben. Nach 70 Minuten wurde die Reaktion im Vakuum zu einem farblosen Öl eingeeengt. Dieses Material wurde in THF (200 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde CuCl (380 mg, 3,87 mmol) zugegeben, gefolgt von 3-Chlor-3-methyl-1-butin (5,22 ml, 46,5 mmol), Kupferpulver (250 mg, 3,87 mmol) und Triethylamin (12 ml, 85,2 mmol). Nach dem Erwärmen auf Umgebungstemperatur und 16-stündigen Rühren wurde die Reaktion durch Celite filtriert. Die Flüssigkeit wurde mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt, mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,50 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 362,3 (M+1).

## Schritt B



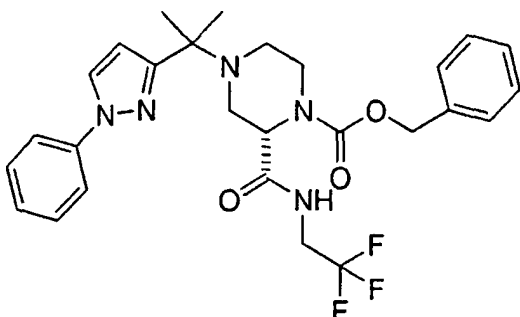
**[0301]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (10,9 g, 30,1 mmol) in THF (150 ml) wurde Thiosalicylsäure (6,97 g, 45,2 mmol) zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylidinetriphenylphosphin) (1,38 g, 1,51 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (1,73 g, 3,01 mmol) in THF (150 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1%iger wässriger HCl (300 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (600 ml) verdünnt und mit 1%iger wässriger HCl (100 ml  $\times$  3) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 8 gebracht und mit Ethylacetat (500 ml) extrahiert. Diese organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum zu einem farblosen Öl eingeeengt. Dieses Material wurde in Dichlormethan (250 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden Triethylamin (4,49 ml, 32,2 mmol) und Benzoylchlorid (4,60 ml, 32,2 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt, dann durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde extrahiert und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,27 (m, 5H), 5,18 (dd, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 412,3 (M+1).

## Schritt C



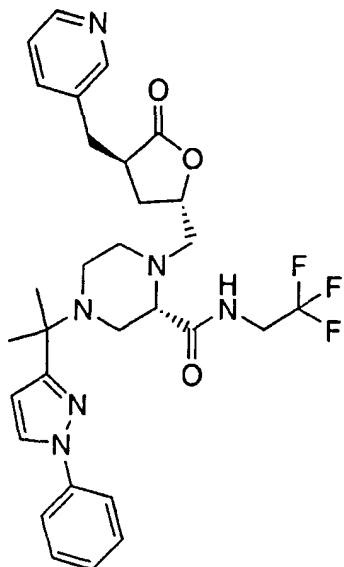
**[0302]** Zu einer Suspension von N-Phenylglycin (10,0 g, 66,2 mmol) in Essigsäure (70 ml) wurde Wasser (70 ml) zugegeben. Die Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und langsam mit  $\text{NaNO}_2$  (5,02 g, 72,8 mmol) versetzt. Nach 90 Minuten wurde die Reaktion mit Benzol (200 ml  $\times$  2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), und zu der resultierenden Lösung wurde Essigsäureanhydrid (18,7 ml, 198 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (65% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,74 (d, 2H), 7,68 (m, 3H), 6,70 (s, 1H).

## Schritt D



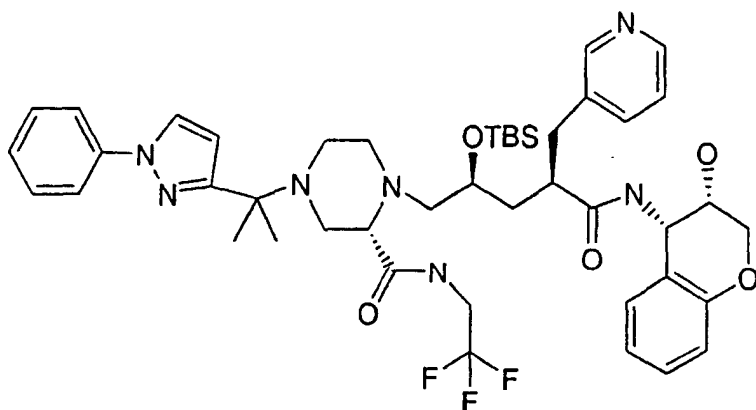
**[0303]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt B (6,95 g, 16,9 mmol) in m-Dichlorbenzol (13 ml) wurde das Zwischenprodukt aus Schritt C (2,74 g, 16,9 mmol) zugegeben. Die resultierende Suspension wurde 22 Stunden auf 180°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (30% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,17 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,40 (d, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,44 (dt, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).

## Schritt E



**[0304]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt D (5,66 g, 10,7 mmol) in Methanol (50 ml) wurden Triethylamin (2,24 ml, 16,1 mmol) und 10% Pd(0) auf Kohle (1,13 g) zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden unter 1 atm H<sub>2</sub>-Gas gegeben, dann wurde die Reaktion durch Celite filtriert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und das resultierende Öl in DMF (8 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Di-iso-propylethylamin (2,05 ml, 11,8 mmol) gegeben, gefolgt von dem Zwischenprodukt aus Beispiel 23, Schritt C (3,39 g, 10,7 mmol). Die Lösung wurde 17 Stunden auf 90°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit 0,5 N wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml × 3) gewaschen. Die organische Schicht wurde anschließend mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedampft. Die Reinigung durch Flashchromatographie (7% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,53 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 585,4 (M+1).

## Schritt F



**[0305]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 23, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt E hergestellte Lacton-Zwischenprodukt (1,94 g, 3,32 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt L, hergestellte Aminochromanol-Zwischenprodukt (0,80 g, 3,92 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (15% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen

Feststoff. HPLC-MS (ES) 864,5 (M+1).

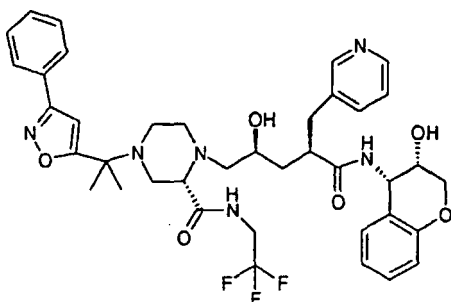
### Schritt G

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethylamino)carbonyl]-1-piperazin]pentanamid

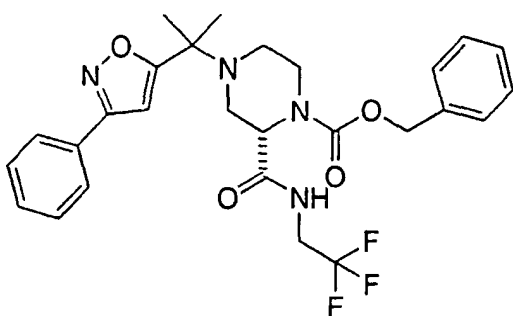
**[0306]** Zu einer Lösung des in Schritt F hergestellten Zwischenprodukts (1,70 g, 1,97 mmol) in THF (50 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (19,7 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 19,7 mmol) zugegeben. Nach 9 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit Dichlormethan (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,6 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 3H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,00 (m, 4H), 2,70 (m, 5H), 2,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,06 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (dt, J = 2,8 Hz, J = 9,2 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

### BEISPIEL 38

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin]pentanamid

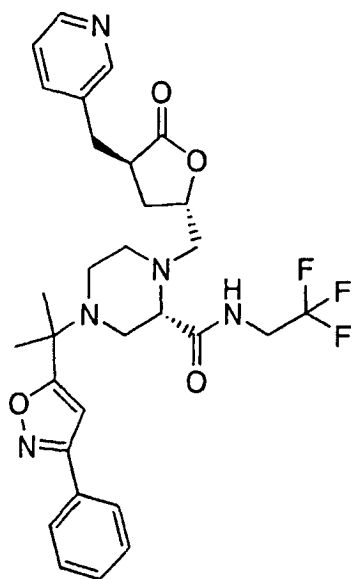


### Schritt A



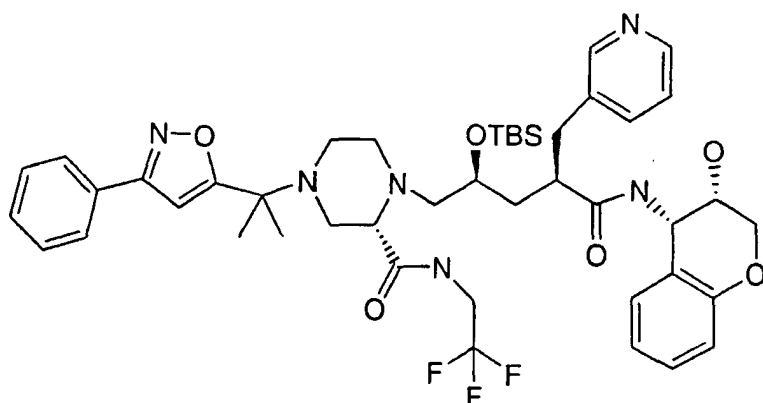
**[0307]** Zu einer Lösung von Benzaldehydoxim (6,06 g, 50,0 mmol) in DMF (42 ml) bei 0°C wurde N-Chlorsuccinimid (6,68 g, 50,0 mmol) innerhalb von 1 Stunde zugegeben. Die Reaktion wurde innerhalb von 1 Stunde auf Umgebungstemperatur erwärmt, dann durch die Zugabe von Wasser (200 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit Diethylether (200 ml  $\times$  2) extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen und im Vakuum eingeeengt, wobei 6,4 g (82%) des Hydroxaminsäurechlorids als ein weißer Feststoff erhalten wurden. Dieses Material (6,24 g, 40,2 mmol) wurde zu einer Lösung, die das Zwischenprodukt aus Beispiel 37, Schritt B, (6,68 g, 16,25 mmol) und Triethylamin (6,73 ml, 48,3 mmol) in THF (80 ml) enthält, innerhalb von 3 Stunden zugegeben. Nach 5 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit Diethylether (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,79 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 531,4 (M+1).

## Schritt B



**[0308]** Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 37, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (6,82 g, 12,9 mmol) und das in Beispiel 23, Schritt C, hergestellte Lacton-Zwischenprodukt (710 mg, 2,46 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. HPLC-MS (ES) 586,4 (M+1).

## Schritt C



**[0309]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 23, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Schritt B hergestellte Lacton-Zwischenprodukt (560 mg, 0,96 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt L, hergestellte Aminochromanol-Zwischenprodukt (0,170 g, 1,13 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 865,5 (M+1).

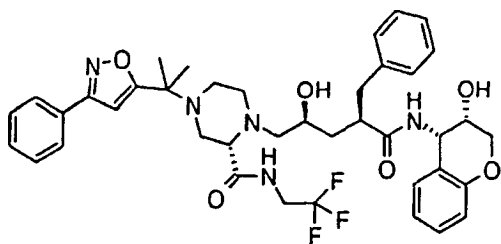
## Schritt D

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

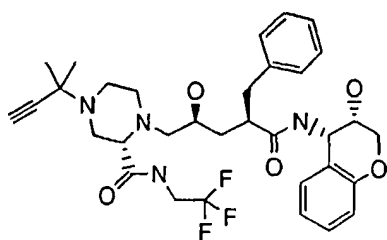
**[0310]** Die Titelverbindung wurde wie in Beispiel 37, Schritt G, beschrieben hergestellt, wobei das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (310 mg, 0,36 mmol) verwendet wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (6% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8,38 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd,  $J$  = 1,6 Hz,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,72 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,32 (dd,  $J$  = 4,8 Hz,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,82 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 6,75 (m, 3H), 5,16 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,76 (m, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,64 (dd,  $J$  = 6,8 Hz,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 2,51 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,05 (t,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (m, 2H); HPLC-MS (Es) 751,5 (M+1).

## BEISPIEL 39

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethyl]]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0311]** Zu einer Lösung des in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukts (1,01 g, 1,78 mmol) in THF (20 ml) bei 0°C wurde Triethylamin (0,546 ml, 3,92 mmol) zugegeben, gefolgt von CuCl (17,6 mg, 1,78 mmol), 3-Chlor-3-methylbuten (0,200 ml, 1,78 mmol) und Kupferpulver (11,3 mg, 1,78 mmol). Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt, dann durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) gequench und mit Dichlormethan (100 ml × 2) extrahiert. Die organischen Schichten wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei die Titelverbindung als ein gelber Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,14 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (t, 1H), 1,60 (t, 1H), 1,40 (s, 6H).

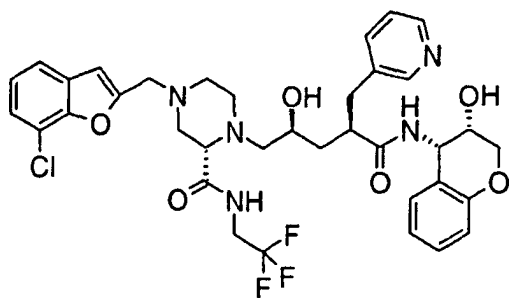
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-isoxazolyl)ethyl]]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

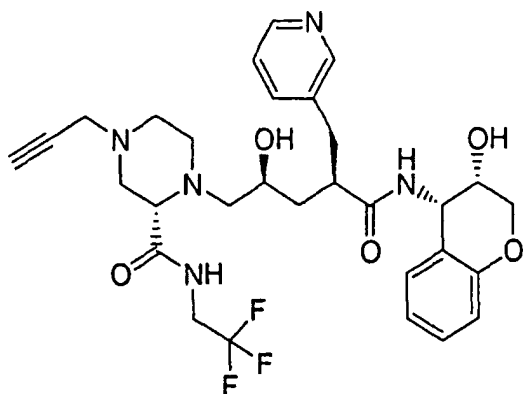
**[0312]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (500 mg, 0,794 mmol) in THF (1 ml) wurde Triethylamin (1,10 ml, 7,94 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt und mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 5 Stunden mit einer Lösung des in Beispiel 38, Schritt A, hergestellten Hydroxaminsäurechlorids (1,00 g, 6,43 mmol) versetzt. Nach 36 Stunden bei 50°C wurde die Reaktion auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 0,5 N NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (4% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,16 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,28 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,08 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,80 (d, 11,6 Hz, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 1,90 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,22 (t, J = 6,7 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,5 (M+1).

## BEISPIEL 40

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[(7-Chlorbenzofuran-2-yl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

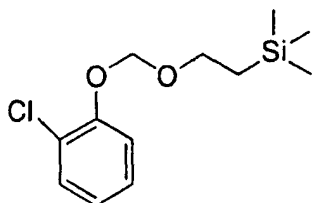


## Schritt A



**[0313]** Zu einer Lösung des in Beispiel 23, Schritt F, erhaltenen Zwischenprodukts (57,7 mg, 0,102 mmol) in DMF (2 ml) bei 0°C wurde Di-iso-propylethylamin (44,5  $\mu$ l, 0,255 mmol) zugegeben, gefolgt von Propargylbromid (12,5  $\mu$ l einer 80%igen Lösung in Toluol, 0,112 mmol). Die Reaktion wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von 0,5 N wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) gequencht und mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet, wobei die Titelverbindung als ein beigefarbener Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,76 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,37 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,54 (t, 1H).

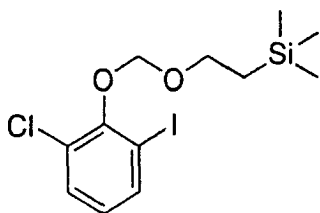
## Schritt B



**[0314]** Zu einer Lösung von 2-Chlorphenol (0,500 ml, 4,83 mmol) in THF (10 ml) bei 0°C wurde Natriumhexamethyldisilylazid (5,30 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 5,30 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten bei 0°C wurde 2-(Trimethylsilyloxy)ethoxymethylchlorid (0,940 ml, 5,30 mmol) zugegeben und die Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Diethylether (100 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,36 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (dd, 2H), 0,97 (dd, 1H), 0,00 (s, 9H).

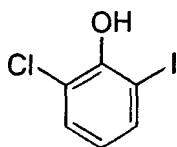


## Schritt C



**[0315]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (304 mg, 1,17 mmol) in THF (6 ml) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde t-Butyllithium (0,760 ml einer 1,7 M Lösung in Hexanen, 1,29 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 45 Minuten auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt, dann wieder auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung von  $\text{I}_2$  (327 mg, 1,29 mmol) in THF (3 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und die Reaktion wurde langsam 30 Minuten lang auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) gequenchet und mit Diethylether (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1 N wässrigem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 1,04 (dd, 1H), 0,02 (s, 9H).

## Schritt D



**[0316]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (2,60 g, 6,76 mmol) in THF (20 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (13,5 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 13,5 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und auf Ethylacetat (100 ml) gegossen. Die resultierende Suspension wurde durch Celite filtriert. Anschließend wurde die Flüssigkeit mit Wasser (100 ml  $\times$  2) und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch Flashchromatographie (2% Ethylacetat in Hexan) ergab die Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7,62 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,93 (s, 1H).

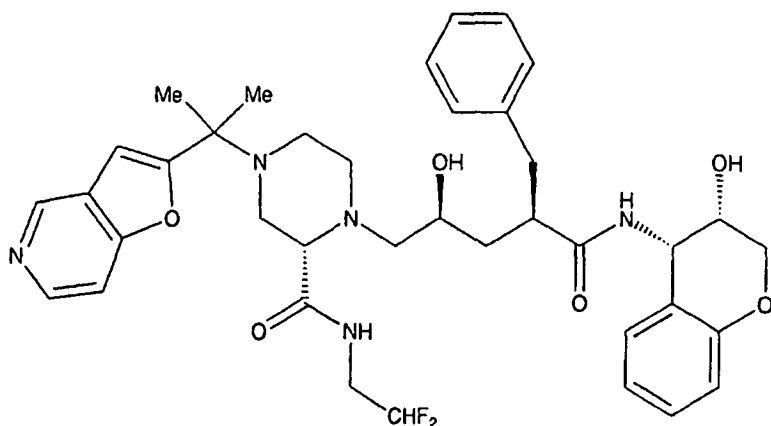
## Schritt E

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-[(7-Chlorbenzofuran-2-yl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

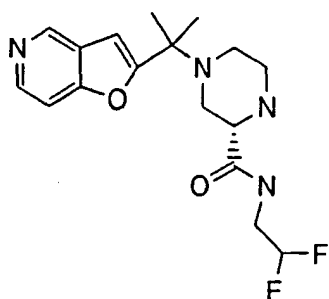
**[0317]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (37,4 mg, 0,0620 mmol) in Pyridin (1 ml) wurde das in Schritt D hergestellte Zwischenprodukt (18,3 mg, 0,0744 mmol) zugegeben, gefolgt von  $\text{Cu}_2\text{O}$  (13,3 mg, 0,093 mmol). Die Mischung wurde 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Dichlormethan (30 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,81 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,47 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,89 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 1,54 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 730,4 ( $M+1$ ).

## BEISPIEL 41

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2-difluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



Schritt A



**[0318]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt G, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 1, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (200 mg, 0,278 mmol) und 2,2-Difluorethylamin (33,8 mg, 4,20 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (70% Ethylacetat in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 5,92 (t, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Schritt B

**[0319]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 2, Schritt B, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (127 mg, 0,278 mmol) ausgegangen wurde und die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt C

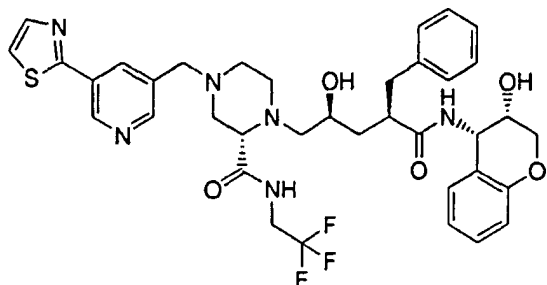
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2-difluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0320]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 1, Schritt Q, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (75,0 mg, 0,213 mmol) und dem in Beispiel 1, Schritt P, hergestellten Zwischenprodukt (50,0 mg, 0,133 mmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Ethylacetat) ergab 58,8 mg (62%) des Alkohol-Zwischenprodukts. Dieses Material wurde wie in Beispiel 1, Schritt R, beschrieben mit Säure behandelt. Die Reinigung durch präparative DC (5% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 9,16 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 6,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,96 (t,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,82 (t, 1H), 5,15 (dd,  $J = 4,0$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,06 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,33 (s, 1H),

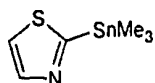
3,06 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,68 (m, 3H), 2,43 (dt,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,90 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,56 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 706,3 (M+1).

## BEISPIEL 42

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thiazolyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin]pentanamid

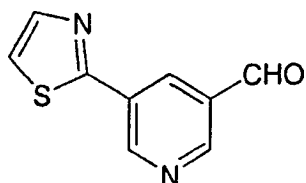


## Schritt A:



**[0321]** Zu gerührtem wässrigem Diethylether (20 ml), abgekühlt auf  $-78^{\circ}\text{C}$  unter  $\text{N}_2$ , wurde  $n\text{BuLi}$  (2,1 ml, 5,46 mmol) zugegeben. Anschließend wurde Thiazol (425,0 mg, 4,99 mmol) in Diethylether (12 ml) tropfenweise zugegeben. Nach 1 Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde  $\text{Me}_3\text{SnCl}$  (1,1 g, 5,5 mmol) in Diethylether (7,5 ml) innerhalb eines Zeitraums von 10 Minuten zugegeben. Die Reaktion wurde eine Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor man sie Umgebungstemperatur erreichen ließ. Die Filtration durch Celite, gefolgt von Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum, ergab das erwünschte Stannan, das mit etwa 15% Ausgangs-Thiazol verunreinigt war.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,5 (s, 9H), 7,58 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H).

## Schritt B:



**[0322]** Eine Mischung aus dem in Beispiel 59, Schritt D, erhaltenen Bromid (200 mg, 1,08 mmol),  $\text{AgO}$  (250 mg, 1,08 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (62 mg, 0,054 mmol) in trockenem DMF (4,3 ml) wurde 5 Minuten bei  $100^{\circ}\text{C}$  gerührt, wonach eine Lösung des aus dem obigen Schritt A erhaltenen Stannans (295 mg, 1,19 mmol) in trockenem DMF (2,0 ml) tropfenweise zugegeben wurde. Nach 18 Stunden wurde die Mischung durch Celite filtriert, in  $\text{EtOAc}$  (100 ml) gegossen, mit  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (25%  $\text{EtOAc}$ /Hexan) ergab den erwünschten Aldehyd als einen hellgelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 8,69 (scheinb. t,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,13 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,45 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

## Schritt C

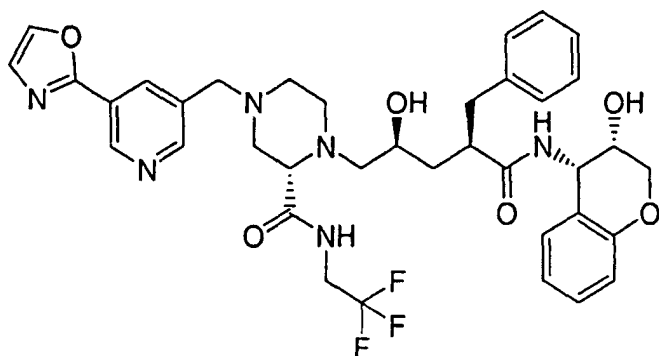
( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thiazolyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin]pentanamid

**[0323]** Aus einer Lösung des in dem obigen Schritt B erhaltenen Aldehyds (19 mg, 0,10 mmol), des vorletzten Zwischenprodukts von Beispiel 12, Schritt D (50 mg, 0,070 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (21 mg, 0,10 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) als weißer Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,43 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,38-2,54 (komplexes m, 4H), 2,59-2,68 (komplexes m, 2H), 2,70-2,79 (komplexes m, 2H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,01-3,09 (komplexes m, 2H), 3,15 (dd,  $J = 3,3, 7,1$

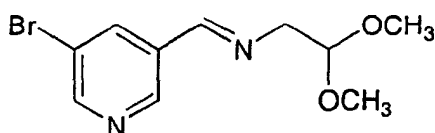
Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,74-3,95 (komplexes m, 4H), 4,04-4,11 (komplexes m, 2H), 5,16 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J = 0,9, 8,2$  Hz, 1H), 6,81 (scheinb. td,  $J = 1,0, 7,5$  Hz, 1H), 7,06-7,28 (komplexes m, 7H), 7,72 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,33 (scheinb. t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,03 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  739,5 ( $MH^+$  berechn. für  $C_{37}H_{41}F_3N_5O_6S$ , 739,3).

## BEISPIEL 43

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-oxazolyl)-3-pyridinyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

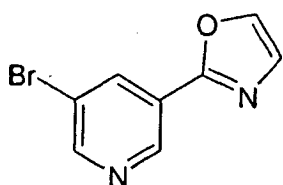


Schritt A:



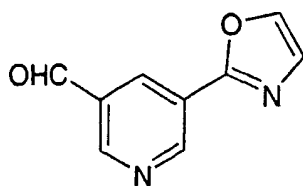
**[0324]** Zu einer gerührten Lösung des aus Beispiel 59, Schritt D, erhaltenen Aldehyds (225,0 mg, 1,20 mmol) in Benzol (12 ml) wurde Aminoacetaldehyddimethylacetal (0,171 ml, 1,57 mmol) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Dean-Stark-Apparatur ausgestattet und 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen ( $MgSO_4$ ), Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erwünschte Acetal erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,44 (s, 6H), 3,82 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,69 (dd,  $J_1 = J_2 = 7,2$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,72 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,75 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

Schritt B:



**[0325]** Zu dem in Schritt A erhaltenen Acetal (361,0 mg, 1,32 mmol) wurde unter Kühlung auf  $0^\circ C$  konzentrierte  $H_2SO_4$  (7 ml) zugegeben. Anschließend wurde  $P_2O_5$  (487,0 mg, 1,72 mmol) als ein Feststoff zugegeben und das Ganze 30 Minuten auf  $100^\circ C$  erhitzt. Man ließ die Reaktionsmischung Umgebungstemperatur erreichen und über Nacht rühren. Am nächsten Tag wurden die Reaktionsinhalte auf Eis gegossen und mit konzentriertem  $NH_4OH$  unter Kühlung auf  $0^\circ C$  versetzt, bis der pH-Wert der Reaktionsmischung etwa 8 betrug. Die wässrige Schicht wurde mehrere Male mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die organische Schicht wurde anschließend mit Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen ( $MgSO_4$ ), Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde eine quantitative Ausbeute des erwünschten Oxazols erhalten.  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,32 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,49 (scheinb. t,  $J = 2,0$ , 1H), 8,76 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,21 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

## Schritt C



**[0326]** Ein mit Stickstoff gefüllter Kolben wurde mit dem in Schritt B erhaltenen Oxazol (98,0 mg, 0,44 mmol), NaOOCH (45,0 mg, 0,66 mmol) und  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  (15,0 mg, 0,22 mmol) beschickt. Die Atmosphäre wurde durch CO ersetzt. Anschließend wurde DMF (4 ml) zugegeben. Anschließend wurde etwa 2 Stunden lang Kohlenmonoxid durch die Reaktionsmischung geleitet, während die Reaktion auf 100°C erhitzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung unter Einsatz von Biotage-Flashchromatographie (75% EtOAc/Hex) den erwünschten Aldehyd.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,72 (s, 1H).

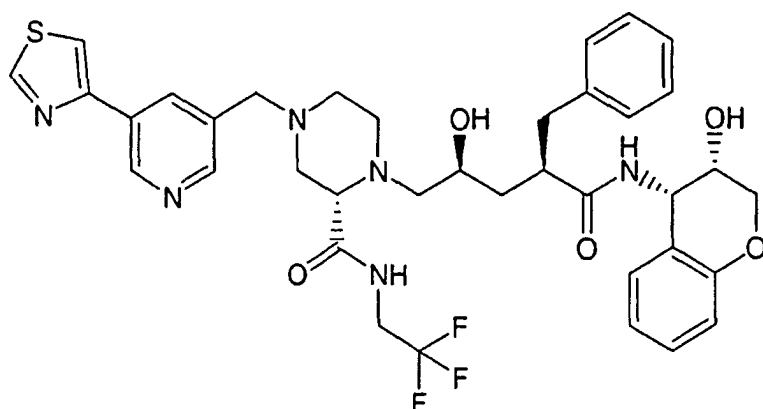
## Schritt D

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-oxazolyl)-3-pyridinyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

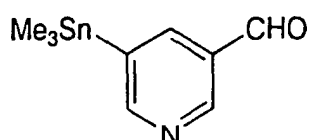
**[0327]** Aus dem in dem obigen Schritt C erhaltenen Aldehyd (20,0 mg, 0,09 mmol), dem in Beispiel 12, Schritt D, erhaltenen vorletzten Zwischenprodukt (50,0 mg, 0,12 mmol) und  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (24,0 mg, 0,12 mmol) in wasserfreiem DMF (0,9 ml) wurde durch Nacharbeiten des wie für Beispiel 53, Schritt E, beschriebenen allgemeinen Verfahrens zur reduktiven Aminierung die erwünschte Verbindung nach der Biotage-Flashchromatographie (5% MeOH/DCM) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,41 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,36-2,54 (komplexes m, 5H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,68-2,80 (komplexes m, 2H), 2,91-3,09 (komplexes m, 4H), 3,14 (dd,  $J = 3,3, 7,2$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,73-3,98 (komplexes m, 6H), 4,01-4,12 (komplexes m, 2H), 5,15 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,72 (dd,  $3 = 1,0, 8,2$  Hz, 1H), 6,81 (scheinbares td,  $J = 1,1, 7,5$  Hz, 1H), 7,05-7,14 (komplexes m, 2H), 7,18-7,30 (komplexes m, 5H), 7,37 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,60 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,09 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  723,4 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$ , 723,3).

## BEISPIEL 44

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(4-thiazolyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

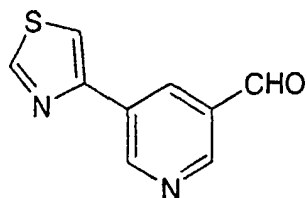


## Schritt A:



**[0328]** Eine gerührte Lösung des in Beispiel 59, Schritt D, erhaltenen Zwischenprodukts (483 mg, 2,60 mmol),  $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$  (0,550 ml, 2,86 mmol) und  $\text{PPh}_3$  (20 mg, 0,078 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde 10 Minuten mit Stickstoff entgast, wonach  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (150 mg, 0,13 mmol) zugegeben wurde und die Lösung zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach 45 Minuten wurde die Reaktion in EtOAc (120 ml) gegossen, der Reihe nach mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40S; 15% EtOAc/Hexan) ergab die erwünschte Verbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,41 (s, 9H), 8,27 (scheinb. t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,86 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,99 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 10,11 (s, 1H).

## Schritt B:



**[0329]** Aus einer gerührten Lösung von 4-Bromthiazol (180 mg, 1,09 mmol), dem Stannan-Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt A (147 mg, 0,545 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (31 mg, 0,027 mmol) in DMF (5 ml) wurde unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 49, Schritt A, die erwünschte Verbindung nach der Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (35% EtOAc/Hexan) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,70 (scheinbares t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,98 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,44 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

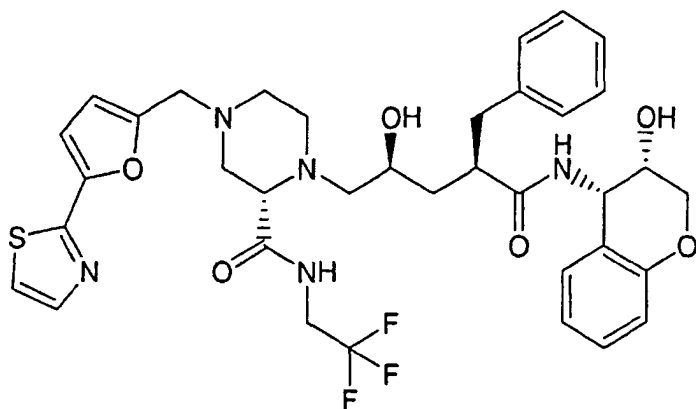
## Schritt C:

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(4-thiazolyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

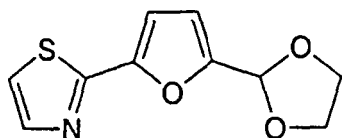
**[0330]** Aus einer Lösung des in dem obigen Schritt B erhaltenen Aldehyds (25 mg, 0,13 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt von Beispiel 12, Schritt D, (50 mg, 0,089 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (28 mg, 0,13 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde durch Verwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) als ein weißer Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,42 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,38-2,53 (komplexes m, 4H), 2,60-2,79 (komplexes m, 4H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,01-3,08 (komplexes m, 2H), 3,10 (dd,  $J = 3,3, 7,0$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,73-3,95 (komplexes m, 4H), 4,04-4,08 (komplexes m, 2H), 5,16 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,81 (scheinbares t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,06-7,28 (komplexes m, 7H), 8,12 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,36 (scheinbares t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 9,04 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,11 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum:  $m/e$  739,5 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ , 739,3).

## BEISPIEL 45

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thiazolyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

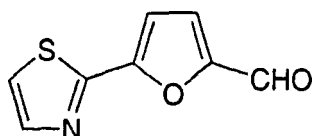


## Schritt A:



**[0331]** Aus einer gerührten Lösung von 2-Bromthiazol (0,191 ml, 2,12 mmol), dem Stannan-Zwischenprodukt aus Beispiel 46, Schritt B, (321 mg, 1,06 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (37 mg, 0,032 mmol) in DMF (10 ml) wurde durch das Verfahren von Beispiel 46, Schritt B, die erwünschte Verbindung nach der Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (25% EtOAc/Hexan) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,02-4,19 (komplexes m, 4H), 6,01 (s, 1H), 6,57 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H).

## Schritt B:



**[0332]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt A (133 mg, 0,60 mmol) und HCl-Lösung (2,4 ml, 2,4 mmol) in THF (6,5 ml) wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 46, Schritt E, beschriebenen Verfahrens der erwünschte Aldehyd nach der Aufarbeitung erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 9,72 (s, 1H).

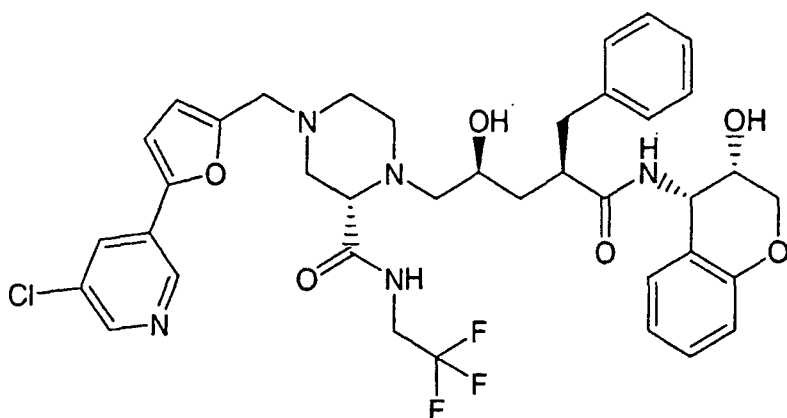
## Schritt C:

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thiazolyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

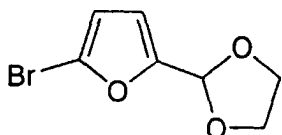
**[0333]** Aus einer Lösung des in dem obigen Schritt D erhaltenen Aldehyds (247 mg, 1,27 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (481 mg, 0,85 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (269 mg, 1,27 mmol) in wasserfreiem DMF (6 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) als ein weißer Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34-2,56 (komplexes m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,69-2,81 (komplexes m, 3H), 2,92-3,06 (komplexes m, 3H), 3,11 (dd,  $J = 3,3, 7,7$  Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,72-3,80 (komplexes m, 3H), 3,94-4,00 (komplexes m, 1H), 4,07-4,11 (komplexes m, 2H), 5,16 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td,  $J = 1,0, 7,5$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 3,5$  Hz), 7,07-7,27 (komplexes m, 7H), 7,57 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  728,4 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ , 728,3).

## BEISPIEL 46

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-[[5-(5-Chlor-3-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

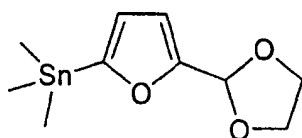


## Schritt A:



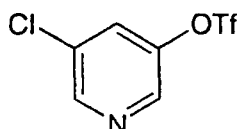
**[0334]** Zu einer gerührten Lösung von 5-Brom-2-furaldehyd (7,66 g, 43,8 mmol) in Benzol (44 ml) wurden Ethylenglycol (6,02 ml, 109,5 mmol) und p-TsOH·H<sub>2</sub>O (108 mg, 0,57 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Dean-Stark-Apparatur ausgestattet und 75 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Et<sub>2</sub>O (750 ml) gegossen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 4% auf 5% EtOAc/Hexan) gereinigt, um die erwünschte Verbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,98-4,15 (komplexes m, 4H), 5,87 (s, 1H), 6,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

## Schritt B:



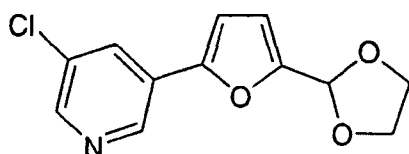
**[0335]** Zu einer auf -78°C gekühlten gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (1,19 g, 5,43 mmol) in trockenem THF (29 ml) wurde tropfenweise t-BuLi (6,7 ml, 11,4 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von Trimethylzinnchlorid (1,19 g, 5,97 mmol) in trockenem THF (3 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion ließ man innerhalb von 40 Minuten auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (200 ml) gegossen, mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeeengt, um das Stannan zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,32 (s, 9H), 4,00-4,14 (komplexes m, 4H), 5,98 (s, 1H), 6,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

## Schritt C:



**[0336]** Eine Suspension (60 Gew.-%) von NaH in Mineralöl (1,36 g, 34,0 mmol) wurde in einen Kolben unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben und zwei Mal mit trockenem THF gewaschen. Anschließend wurde sie in trockenem THF (100 ml) suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 5-Chlor-3-pyridinol (4,0 g, 30,9 mmol) in trockenem THF (100 ml) wurde tropfenweise zugegeben und das Eisbad entfernt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion wieder auf 0°C abgekühlt, unverdünntes CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl wurde zugetropft, und man ließ erneut Umgebungstemperatur erreichen. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc/Et<sub>2</sub>O (900 ml) gegossen. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt, um die erwünschte Verbindung zu ergeben, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (scheinbares t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

## Schritt D:

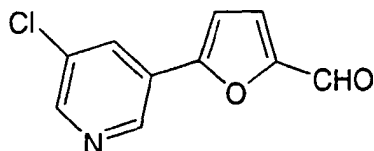


**[0337]** Zu einer gerührten Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (500 mg, 1,91 mmol) in trockenem DMF (19 ml) unter Stickstoff wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (66 mg, 0,057 mmol) zugegeben, gefolgt von AgO



(237 mg, 1,91 mmol). Nachdem die Mischung 5 Minuten bei 100°C gerührt worden war, wurde eine Lösung des in Schritt B hergestellten Stannans in trockenem DMF (2 ml) zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite filtriert und mit EtOAc (400 ml) verdünnt. Nach dem Waschen der Reihe nach mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Salzlösung, dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (25% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,00-4,19 (komplexes m, 4H), 5,98 (s, 1H), 6,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,93 (scheinbares t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,76 (m, 1H).

## Schritt E:



**[0338]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (430 mg, 1,71 mmol), das in THF (20 ml) gelöst worden war, wurde 1 N HCl (6,84 ml, 6,84 mmol) zugegeben. Nach 75 Minuten wurde die Lösung durch die Zugabe von verdünntem NH<sub>4</sub>OH·THF auf einen basischen pH-Wert gebracht. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc/Et<sub>2</sub>O (200 ml) gegossen. Nach dem Waschen der Reihe nach mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Salzlösung, dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (30% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,11 (scheinbares t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

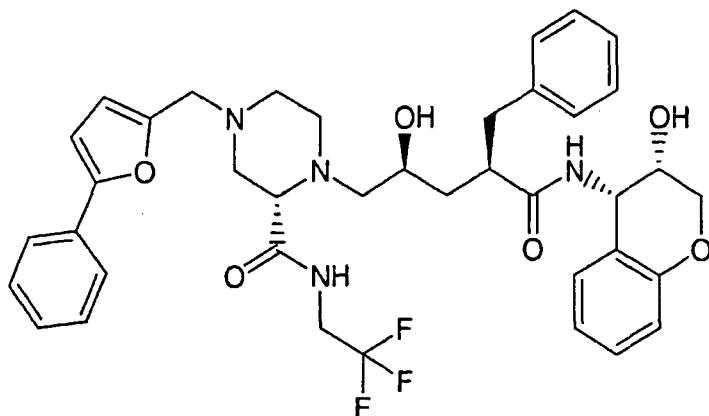
## Schritt F:

(αR,γS,2S)-4-[[[5-(5-Chlor-3-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0339]** Zu einer Lösung des oben in Schritt E erhaltenen Aldehyds (277 mg, 1,34 mmol) und des in Beispiel 12, Schritt D, erhaltenen vorletzten Zwischenprodukts (500 mg, 0,89 mmol) in wasserfreiem DMF (9 ml) wurde NaHB(OAc)<sub>3</sub> (283 mg, 1,34 mmol) zugegeben. Nach 18 Stunden wurde die Lösung in EtOAc gegossen, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,42-2,53 (komplexes m, 3H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,70-2,82 (komplexes m, 3H), 2,92-3,05 (komplexes m, 3H), 3,12 (dd, J = 3,4, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,74-3,80 (komplexes m, 3H), 3,91-4,00 (komplexes m, 1H), 4,04-4,11 (komplexes m, 2H), 5,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 0,9, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,07-7,27 (komplexes m, 7H), 8,13 (scheinbares t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 756,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> 756,3).

## BEISPIEL 47

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



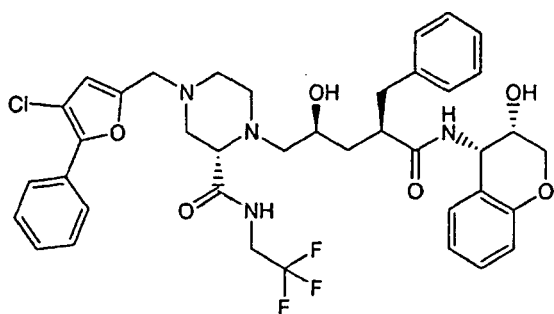
## Schritt A:

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

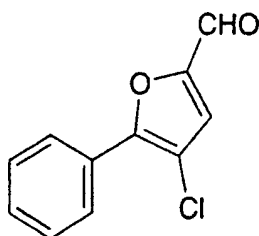
**[0340]** Zu einer Lösung des aus Beispiel 23, Schritt G, erhaltenen Aldehyds (271 mg, 1,58 mmol) und dem aus Beispiel 12, Schritt D, erhaltenen vorletzten Zwischenprodukts (594 mg, 1,05 mmol) in wasserfreiem DMF (10 ml) wurde  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (334 mg, 1,58 mmol) gegeben. Nach 18 Stunden wurde die Lösung in EtOAc gegossen, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M; 4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergab die Titelverbindung als einen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34-2,47 (komplexes m, 3H), 2,50-2,61 (komplexes m, 2H), 2,72-2,77 (komplexes m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,92-3,05 (komplexes m, 3H), 3,11 (dd,  $J = 3,3, 8,0$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,69-3,80 (komplexes m, 3H), 3,91-4,04 (komplexes m, 1H), 4,07-4,11 (komplexes m, 2H), 5,15 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 6,73 (scheinbares dd,  $J = 1,0, 8,2$  Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td,  $J = 1,1, 7,6$  Hz, 1H), 7,60-7,27 (komplexes m, 8H), 7,37 (scheinbares t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,66 (scheinbares d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum:  $m/e$  721,5 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ , 721,3).

## BEISPIEL 48

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[(4-Chlor-5-phenyl-2-furanyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A:



**[0341]** Zu einer gerührten, auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlten Lösung von 3-Chlor-2-phenylfuran (200 mg, 1,12 mmol) (hergestellt wie bei D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 447 beschrieben) in trockenem THF (10 ml) wurde tropfenweise  $n\text{-BuLi}$  (0,470 ml, 1,23 mmol) zugegeben. Nach 35 Minuten wurde trockenes DMF (0,130 ml, 1,68 mmol) zugegeben. Fünfzehn Minuten später ließ man die Lösung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren. Die Reaktion wurde mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gequench und in EtOAc/ $\text{Et}_2\text{O}$  (80 ml) gegossen. Nach dem Waschen mit Wasser und Salzlösung, dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand durch Biotage-Säulenchromatographie (12M, 7% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (s, 1H), 7,43-7,51 (komplexes m, 3H), 8,06 (scheinbares d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 9,64 (s, 1H).

## Schritt B:

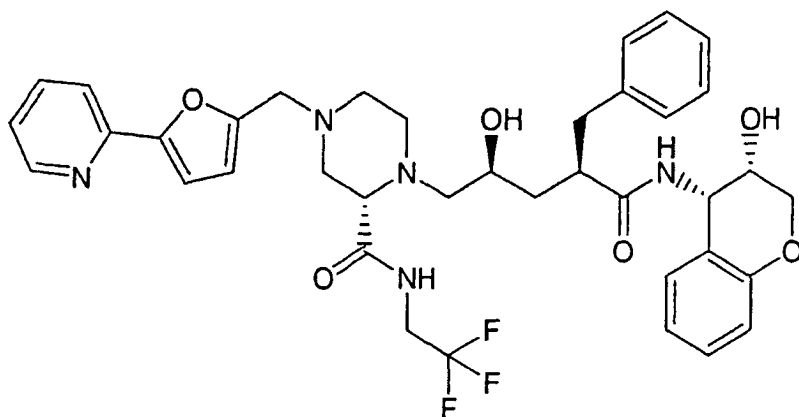
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[(4-Chlor-5-phenyl-2-furanyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0342]** Aus einer Lösung des in dem obigen Schritt A erhaltenen Aldehyds (41 mg, 0,200 mmol), des vorletzten Zwischenprodukts aus Beispiel 12, Schritt D, (75 mg, 0,133 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (43 mg, 0,200 mmol) in wasserfreiem DMF (1,2 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, nach der

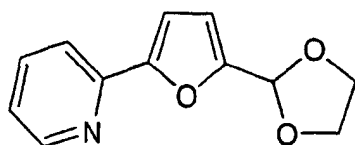
Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (12M, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDC<sub>3</sub>OD): δ 1,39 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33-2,46 (komplexes m, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,72-2,86 (komplexes m, 3H), 2,91-3,05 (komplexes m, 3H), 3,11 (dd, J = 3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,71-3,79 (komplexes m, 3H), 3,91-4,04 (komplexes m, 1H), 4,07-4,11 (komplexes m, 2H), 5,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,73 (scheinbares d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,07-7,27 (komplexes m, 7H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (scheinbares t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,89 (scheinbares d, J = 7,3 Hz, 2H); Elektrospray-Ionisationsmassenspektrum: m/e 755,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 755,3).

## BEISPIEL 49

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

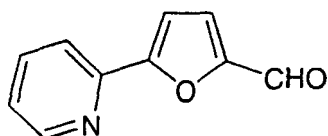


## Schritt A:



**[0343]** Zu einer gerührten Lösung des aus Beispiel 46, Schritt B, erhaltenen Stannans (630,0 mg, 2,08 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) unter N<sub>2</sub> wurden 2-Brompyridin (0,397 ml, 4,16 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (72 mg, 0,0624 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde 40 Minuten auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (30% EtOAc/Hex) das erwünschte Acetat <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03-4,10 (komplexes m, 2H), 4,12-4,19 (komplexes m, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,68-7,74 (komplexes m, 2H), 8,58 (m, 1H).

## Schritt B:



**[0344]** Zu einer gerührten Lösung des in Schritt A erhaltenen Acetals (388,0 mg, 1,79 mmol) in THF (20 ml) wurde 1 N HCl (7,2 ml, 7,2 mmol) zugegeben. Nach etwa 1,25 Stunden wurde verdünntes NH<sub>4</sub>OH zugegeben, bis der pH-Wert der Reaktion basisch war. Anschließend wurde die Mischung in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Das Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), die Filtration und das Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab den erwünschten Aldehyd. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,72 (s, 1H).

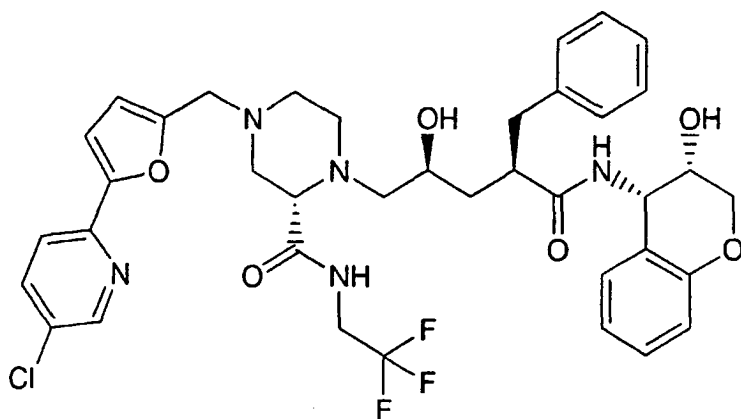
## Schritt C

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

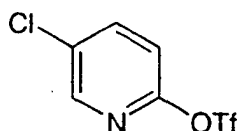
**[0345]** Aus dem in dem obigen Schritt C erhaltenen Aldehyd (727,0 mg, 4,2 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt, das in Beispiel 12, Schritt D, erhaltenen wurde (1,58 g, 2,79 mmol) und  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (890,0 mg, 4,2 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) wurde durch Nacharbeiten des wie für Beispiel 53, Schritt E, beschriebenen Verfahrens zur reduktiven Aminierung die erwünschte Verbindung nach der Biotage-Flashchromatographie (5% MeOH/DCM), gefolgt von der Umkristallisation aus heißem EtOAc/Hex, erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,41 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,33-2,49 (komplexes m, 4H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,69-2,85 (komplexes m, 4H), 2,91-3,08 (komplexes m, 4H), 3,12 (dd,  $J = 3,3, 8,0$  Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,73-3,81 (komplexes m, 4H), 3,91-4,01 (komplexes m, 2H), 4,02-4,12 (komplexes m, 2H), 5,15 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td,  $J = 1,0, 7,5$  Hz, 1H), 7,05-7,40 (komplexes m, 9H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (scheinbares td,  $J = 1,6, 7,5$  Hz, 1H), 8,49 (scheinbares d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum:  $m/e$  722,5 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ , 722,3).

## BEISPIEL 50

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

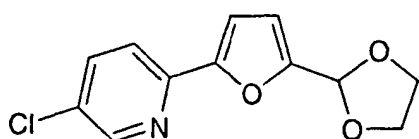


## Schritt A:



**[0346]** Dieses Zwischenprodukt wurde auf die gleiche Weise wie Beispiel 46, Schritt C, hergestellt, wobei NaH-Suspension (340 mg, 8,47 mmol), 5-Chlor-2-pyridinol (1,0 g, 7,7 mmol) und  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (0,902 ml, 8,47 mmol) eingesetzt wurden. Das Rohprodukt wurde durch Biotage-Flashchromatographie (40M, 7% EtOAc/Hexan) gereinigt, um die erwünschte Verbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H).

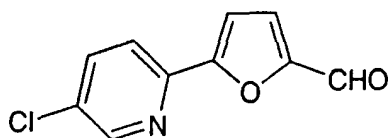
## Schritt B:



**[0347]** Dieses Zwischenprodukt wurde auf die gleiche Weise wie in Beispiel 46, Schritt D, hergestellt, wobei das aus dem obigen Schritt A erhaltene Triflat (814 mg, 3,11 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (100 mg, 0,093 mol), AgO (385 mg, 3,11 mmol) und das aus Beispiel 46, Schritt B, erhaltene Zwischenprodukt (1,13 g, 3,73 mmol) eingesetzt wurden. Die Biotage-Säulenchromatographie (40S, 15% EtOAc/Hexan) ergab das Biheteroaryl.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,04-4,16 (komplexes m, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,57 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H),

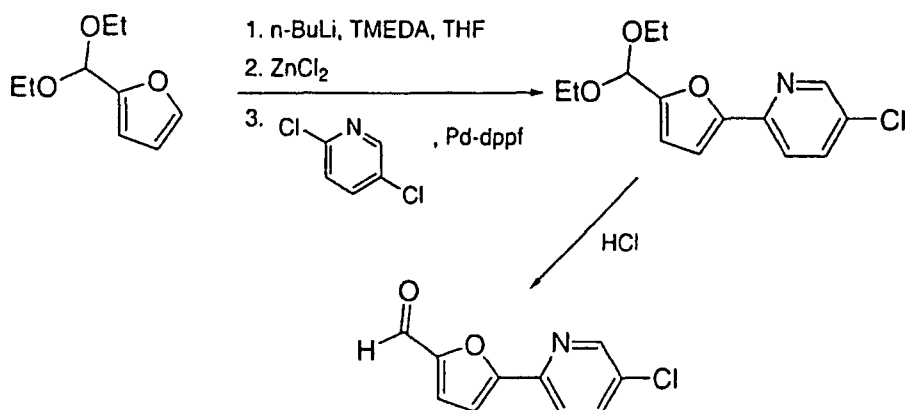
7,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Schritt C:



**[0348]** Dieser Aldehyd wurde auf die gleiche Weise wie Beispiel 46, Schritt E, hergestellt, wobei das aus dem obigen Schritt B erhaltene Acetal (685 mg, 2,72 mmol) eingesetzt wurde. Der erwünschte Aldehyd wurde als ein hellgelber Feststoff erhalten und nach der Aufarbeitung ohne weitere Reinigung verwendet.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

**[0349]** Der Aldehyd wurde auch wie folgt hergestellt:



**[0350]** THF (125 ml; KF < 200 ppm), TMEDA (24,40 ml; 1,1 Äquiv.; KF < 125 ppm) und 2-Furaldehyddiethylacetal (24,80 ml) wurden bei Raumtemperatur in einen 1-l-Rundkolben gegeben, der mit einem Thermoelement, einem darüber angebrachten Rührer, einem  $\text{N}_2$ -Einlass und einem Zugabetrichter ausgestattet war. Die Lösung wurde innerhalb von 15 Minuten auf  $-40^\circ\text{C}$  abgekühlt und anschließend innerhalb von 1 Stunde mit n-BuLi (101 ml; 1,1 Äquiv.) versetzt, wobei die Temperatur bei weniger als  $-20^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Die Mischung wurde 15 Minuten bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend durch LC analysiert. Die Analyse zeigte eine 96%ige Deprotonierung. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf  $-35^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit einer Aufschlämmung von 1,5 M  $\text{ZnCl}_2/\text{THF}$  (68,5 ml, 0,7 Äquiv.; KF = 680 ppm – getrocknet durch 3-tägige Soxhlet-Destillation durch Molekularsiebe) innerhalb von 1 Stunde versetzt, wobei die Temperatur während der gesamten Zugabe bei weniger als  $-20^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Anschließend wurde die Mischung 30 Minuten bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und innerhalb von 60 Minuten auf  $25^\circ\text{C}$  erwärmt. Dann wurde festes  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (0,60 g, 0,5 Mol-%) zugegeben, gefolgt von festem 2,5-Dichlorpyridin (23,91 g; 1,1 Äquiv.), jeweils in einer Portion. Anschließend wurde die Mischung auf  $55^\circ\text{C}$  erwärmt und 3 Stunden gealtert (95%ige Umwandlung gemäß NMR-Analyse; ~85%ige Versuchsausbeute gemäß LC), wonach man die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen und über Nacht rühren ließ.

**[0351]** Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und innerhalb von 10 Minuten mit  $5^\circ\text{C}$  5 M AcOH (294 ml; 5 Äquiv.) gequenchet, wobei die Temperatur bei weniger als  $25^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Die Mischung wurde 15 Minuten bei  $23^\circ\text{C}$  gerührt, und anschließend ließ man sie 2 Stunden absitzen. Die wässrige Schicht wurde entfernt und die organische Schicht auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von  $5^\circ\text{C}$  10% NaOH (250 ml, 5 ml/g) innerhalb von 10 Minuten, wobei die Temperatur bei  $< 25^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Die Mischung wurde 15 Minuten bei  $23^\circ\text{C}$  gerührt, man ließ sie 2 Stunden absitzen, die wässrige Schicht wurde entfernt und anschließend gesätt. Salzlösung (62,5 ml, 2,5 ml/g) innerhalb von 2 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur unter  $25^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Die Mischung wurde 15 Minuten bei  $23^\circ\text{C}$  gerührt, man ließ sie 2 Stunden absitzen, und die wässrige Schicht wurde entfernt.

**[0352]** Die organische Lösung wurde unter Vakuum bis auf 5 ml/g (125 ml) eingedunstet, wobei die Temperatur der Lösung zwischen  $25$ – $35^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Die eingedunstete Lösung wurde anschließend mit Heptan auf 10 ml/g (250 ml) verdünnt. Dies wurde zwei weitere Male wiederholt, um das Lösungsmittel vollständig auf Heptan umzustellen (THF < 1%). Darco G-60 (12,5 g) wurde zu der Lösung zugegeben und die Mischung 2 Stunden

auf 50°C erwärmt, innerhalb von 1 Stunde auf 23°C abgekühlt und 15 Stunden bei 23°C gealtert. Anschließend wurde die Mischung durch Solka-Floc (25 g) filtriert und der Filterkuchen mit Heptan (250 ml) gewaschen.

**[0353]** Die Heptanlösung des Acetals wurde anschließend in einen 500-ml-Rundkolben gegeben, der mit einem Thermoelement, einem darüber angebrachten Rührer, einem N<sub>2</sub>-Einlass und einer Destillationsvorrichtung ausgestattet war, auf 340 ml eingeeengt und anschließend mit THF (25 ml) verdünnt. Ein Viertel einer Säurecharge, die aus HCl (5 M; 3 ml = 10 Mol-%, bezogen auf das Ausgangs-Acetal), verdünnt in 12,5 ml THF, bestand, wurde innerhalb von 1 Minute zu der Acetalölösung zugegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur gealtert. Anschließend wurde die Charge mit Aldehyd (0,25 g) beimpft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gealtert, wonach etwas Aldehyd auszukristallisieren begann. Anschließend wurde die restliche Säurecharge innerhalb von 5 Minuten zugegeben und die Aufschlammung 2 Stunden bei Raumtemperatur gealtert. Nach dieser Zeit war die Entfernung der Schutzgruppe nur zu 90% vollständig, was durch LC-Analyse ermittelt wurde, so dass weitere 0,3 ml Säure zu der Aufschlammung zugegeben wurden. Die Aufschlammung wurde weitere 30 Minuten gealtert, wobei nur eine geringfügige Änderung des Prozentsatzes an von der Schutzgruppe befreitem Aldehyd stattfand.

**[0354]** Die Aufschlammung wurde bei einem konstanten Volumen der Charge von ~350 ml eingeeengt, wobei 200 ml Heptan hindurch geleitet wurden, um das THF und das EtOH, welche sich bei der Entfernung der Schutzgruppe gebildet hatten, zu entfernen. (Die Temperatur der Aufschlammung wurde bei < 35°C gehalten). Die Aufschlammung wurde mit Heptan auf 375 ml verdünnt und auf 23°C abgekühlt. Zu diesem Zeitpunkt war die Entfernung der Schutzgruppe vollständig, wobei nur etwa 1% Acetal verblieben war. Der feste Aldehyd wurde filtriert und mit 250 ml Heptan bei RT gewaschen und über Nacht unter einem Stickstoffstrom getrocknet. Der Aldehyd wurde anschließend 2 Tage bei 40°C und 200 Torr getrocknet.

#### Schritt D:

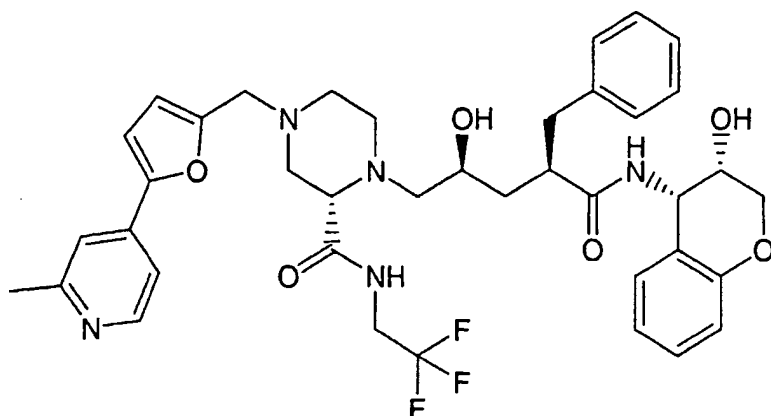
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0355]** Aus einer Lösung des aus dem obigen Schritt C erhaltenen Aldehyds (42 mg, 0,200 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (75 mg, 0,133 mmol) und NaHB(OAc)<sub>3</sub> (43 mg, 0,200 mmol) in wasserfreiem DMF (1,2 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (12M; 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) als ein weißer Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,39 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33-2,46 (komplexes m, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82 (komplexes m, 3H), 2,91-3,06 (komplexes m, 3H), 3,10 (dd, J = 3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (komplexes m, 3H), 3,94-4,02 (komplexes m, 1H), 4,04-4,08 (komplexes m, 2H), 5,15 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,07-7,28 (komplexes m, 7H), 7,74 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/z: 756,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, 756,3).

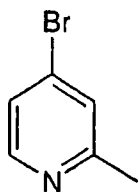
**[0356]** Kristalle der Titelverbindung wurden aus n-Propanol erhalten. Schmp. = 204–206°C.

#### BEISPIEL 51

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

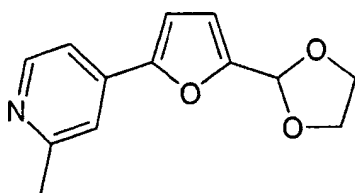


## Schritt A:



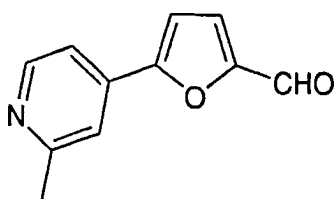
**[0357]** Zu einer auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlten gerührten Suspension von 4-Brompyridin-Hydrochlorid (20,7 g, 106,4 mmol) in trockenem THF (500 ml) wurde innerhalb von 25 Minuten MeMgBr (152 ml, 212,8 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde Phenylchlorformiat (13,4 ml, 106,4 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach 20 Minuten ließ man die Reaktion auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet und in  $\text{Et}_2\text{O}$  (600 ml) gegossen, mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$  und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in trockenem Toluol (450 ml) gelöst und mit einer Lösung von o-Chloranil (26,2 g, 106,4 mmol) in AcOH (220 ml) versetzt. Nach 25-stündigem Rühren wurde die Reaktion auf  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit NaOH-Lösung basisch gemacht. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, die organische Schicht mit  $\text{H}_2\text{O}$  und drei Mal mit 2 N HCl gewaschen. Die Säureextrakte wurden vereint, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und mit NaOH-Lösung basisch gemacht, dann drei Mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Durch Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Filtration und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde die erwünschte Verbindung als ein gelbes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,52 (s, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,34 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H).

## Schritt B:



**[0358]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt A (800 mg, 4,65 mmol), des Stannan-Zwischenprodukts aus Beispiel 46, Schritt B, (986 mg, 3,26 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (161 mg, 0,140 mmol) in wasserfreiem DMF (23 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 49, Schritt A, die erwünschte Verbindung nach der Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (50% EtOAc/Hexan) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,58 (s, 3H), 4,04-4,22 (komplexes m, 4H), 6,01 (s, 1H), 6,56 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H).

## Schritt C:



**[0359]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt B (370 mg, 1,60 mmol) und HCl-Lösung (6,4 ml, 6,4 mmol) in THF (16 ml) wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 46, Schritt E, beschriebenen Verfahrens der erwünschte Aldehyd nach der Aufarbeitung erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,61 (s, 3H), 7,00 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 5,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 9,71 (s, 1H).

## Schritt D:

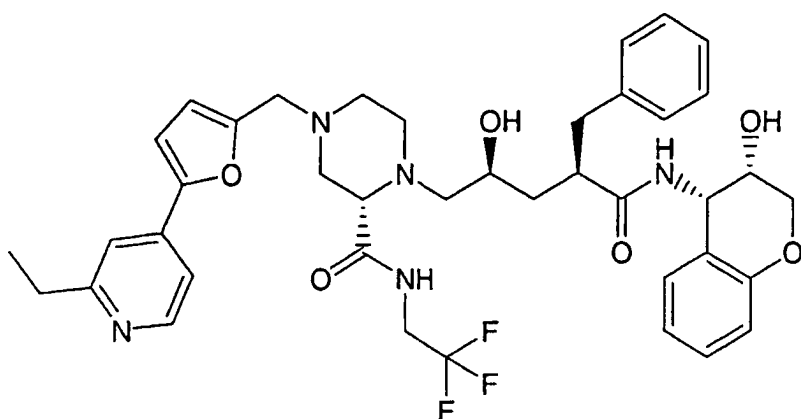
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0360]** Aus einer Lösung des aus dem obigen Schritt C erhaltenen Aldehyds (297 mg, 1,59 mmol), des vorletzten Zwischenprodukts aus Beispiel 12, Schritt D, (628 mg, 1,11 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (337 mg, 1,59 mmol) wurde die erwünschte Verbindung erhalten.

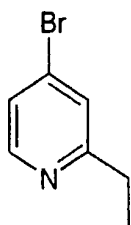
mmol) in wasserfreiem DMF (12 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33-2,56 (komplexes m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,69-2,83 (komplexes m, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,00-3,08 (komplexes m, 2H), 3,11 (dd, J = 3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,73-3,81 (komplexes m, 3H), 3,91-4,04 (komplexes m, 1H), 4,04-4,11 (komplexes m, 2H), 5,15 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,11 (scheinbares t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15-7,27 (komplexes m, 5H), 7,47 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 736,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, 736,3).

## BEISPIEL 52

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-[[5-(2-ethyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

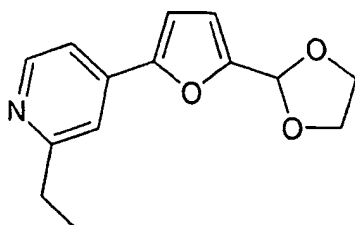


Schritt A:



**[0361]** Aus 4-Brompyridin-Hydrochlorid (5,0 g, 25,7 mmol) und EtMgBr (51,4 ml, 51,4 mmol) und durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 51, Schritt A, wurde das erwünschte Zwischenprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

Schritt B:

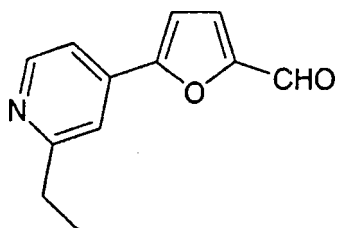


**[0362]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt A (1,10 g, 5,94 mmol), des Stannan-Zwischenprodukts aus Beispiel 46, Schritt B, (1,50 g, 4,95 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (172 mg, 0,149 mmol) in wasserfreiem DMF (30 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens aus Beispiel 49, Schritt A, die erwünschte Verbindung nach der Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40% EtOAc/Hexan) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,84 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,03-4,19 (komplexes m, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s,



1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Schritt C:



**[0363]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt B (1,09 g, 4,44 mmol) und HCl-Lösung (17,8 ml, 17,8 mol) in THF (40 ml) wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 46, Schritt E, beschriebenen Verfahrens die erwünschte Verbindung nach der Aufarbeitung erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,89 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H).

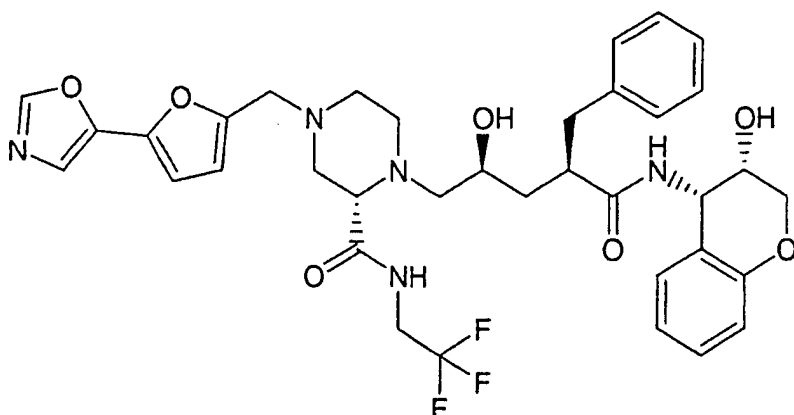
Schritt D:

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-[[5-(2-ethyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

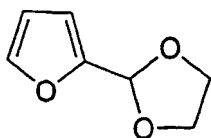
**[0364]** Aus einer Lösung des aus dem obigen Schritt C erhaltenen Aldehyds (29 mg, 0,146 mmol), des vorletzten Zwischenprodukts aus Beispiel 12, Schritt D, (55 mg, 0,097 mmol) und NaHB(OAc)<sub>3</sub> (31 mg, 0,146 mmol) in wasserfreiem DMF (1,0 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 46, Schritt F, die Titelverbindung nach der Aufarbeitung als ein weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,42-2,54 (komplexes m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,84 (komplexes m, 5H), 2,94 (m, 1H), 3,01-3,07 (komplexes m, 2H), 3,11 (dd, J = 3,2, 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,73-3,81 (komplexes m, 3H), 3,91-4,04 (komplexes m, 1H), 4,04-4,11 (komplexes m, 2H), 5,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06-7,27 (komplexes m, 8H), 7,48 (dd, J = 1,6, 5,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 750,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, 750,3).

#### BEISPIEL 53

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(5-oxazolyl)-2-furanyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

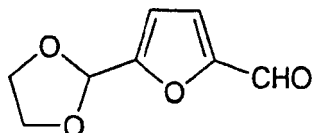


Schritt A:



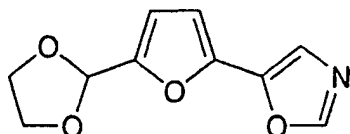
**[0365]** Zu einer gerührten Lösung von 2-Furaldehyd (25,0 g, 260 mmol) in Benzol (260 ml) wurden Ethylen-glycol (37,0 ml, 650 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (645 mg, 3,9 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Dean-Stark-Apparatur ausgestattet und 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Diethylether (1,7 l) gegossen und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (5% EtOAc/Hexan) das erwünschte Acetal.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,99-4,08 (komplexes m, 2H), 4,11-4,18 (komplexes m, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,37 (dd,  $J = 1,8, 3,4$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J_1 = J_2 = 0,9$  Hz, 1H).

## Schritt B:



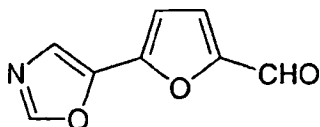
**[0366]** Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlten gerührten Lösung des in Schritt A erhaltenen Acetals (932 mg, 6,74 mmol) in wasserfreiem THF (20 ml) wurde tropfenweise  $t\text{BuLi}$  (4,36 ml, 7,4 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde DMF (0,782 ml, 10,11 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt, und man ließ das Reaktionsgefäß Umgebungstemperatur erreichen, wonach die Reaktionsbestandteile in  $\text{Et}_2\text{O}$  gegossen wurden. Die vereinten organischen Schichten wurden der Reihe nach mit verdünnter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (15% EtOAc/Hex) den erwünschten Aldehyd.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,00-4,17 (komplexes m, 4H), 5,99 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

## Schritt C



**[0367]** Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlten gerührten Lösung des in Schritt B erhaltenen Aldehyds (382 mg, 2,27 mmol) in wasserfreiem THF (20 ml) wurden der Reihe nach 1H-Benzotriazol-1-ylmethylisocyanid (359 mg, 2,27 mmol), EtOH (0,266 ml, 4,54 mmol) und Kalium-tert.-butoxid (4,54 ml, 4,54 mmol) zugegeben. Nach etwa 30 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  wurde das Kühlbad entfernt, und man ließ das Reaktionsgefäß Umgebungstemperatur erreichen, wonach die Reaktionsbestandteile in EtOAc gegossen wurden. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (30% EtOAc/Hexan) das erwünschte Oxazol.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,01-4,10 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,54 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

## Schritt D



**[0368]** Zu einer gerührten Lösung des in Schritt C erhaltenen Oxazols (225 mg, 1,08 mmol) in THF (6 ml) wurde 1 N HCl (4,32 ml, 4,32 mmol) zugegeben. Nach etwa 4 Stunden wurden die Reaktionsbestandteile in EtOAc gegossen. Die vereinten organischen Schichten wurden mit verdünntem  $\text{NH}_4\text{OH}$ , Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (30% EtOAc/Hex) den erwünschten Aldehyd.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,8 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

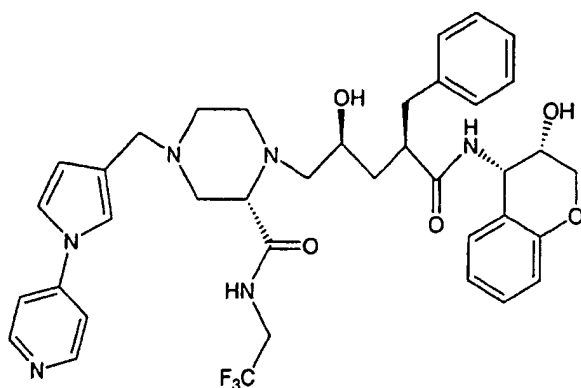
## Schritt E

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-oxazolyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

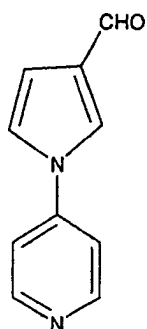
**[0369]** Zu einer gerührten Lösung des aus Beispiel 12, Schritt D, erhaltenen vorletzten Zwischenprodukts (17 mg, 0,030 mmol) in wasserfreiem DMF (0,5 ml) unter  $N_2$  wurde der in dem obigen Schritt D erhaltene Aldehyd (7,3 mg, 0,045 mmol) zugegeben, gefolgt von  $NaBH(OAc)_3$  (9,5 mg, 0,045 mmol). Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Am nächsten Morgen wurde die Reaktionslösung in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $MgSO_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flashchromatographie (5% MeOH/DCM) das erwünschte Produkt nach der Gefriertrocknung aus MeCN/ $H_2O$  (1:1).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,34-2,52 (komplexes m, 4H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,68-2,79 (komplexes m, 4H), 2,92-3,06 (komplexes m, 4H), 3,10 (dd,  $J = 3,4, 7,7$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,73-3,79 (komplexes m, 4H), 3,94-4,01 (komplexes m, 2H), 4,05-4,12 (komplexes m, 2H), 5,15 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 6,45 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td,  $J = 1,2, 7,6$  Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,18-7,22 (komplexes m, 6H), 8,20 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  712,4 ( $MH^+$  berechn. für  $C_{36}H_{41}F_3N_5O_7$ , 712,3).

## BEISPIEL 54

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[1-(4-pyridinyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0370]** Eine Lösung von 4-Aminopyridin (0,094 g, 1,0 mmol) und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (0,20 g, 1,25 mmol) in Essigsäure (1 ml) wurde 2 Stunden auf 90°C erwärmt. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 1 N NaOH auf 10 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde anschließend mit Dichlormethan ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinten Dichlormethanschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels ergab die Titelverbindung als ein hellbraunes Öl. Die Verbindung war für den nächsten Schritt ausreichend rein.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,88 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,85 (s, 1H).

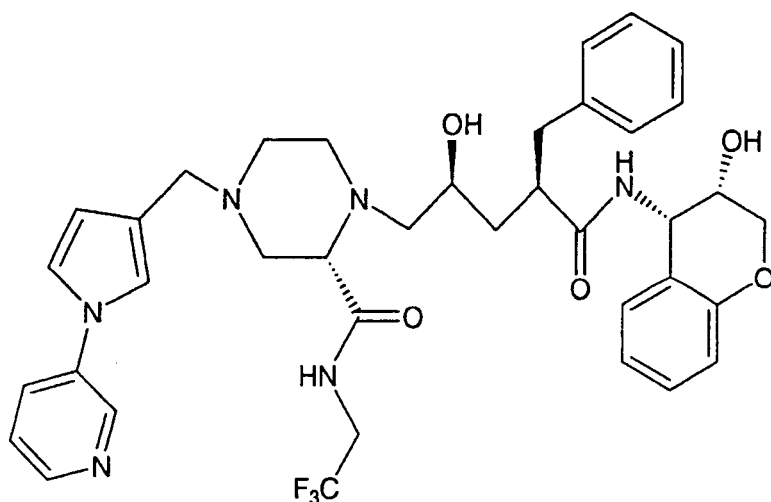
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[1-(4-pyridinyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

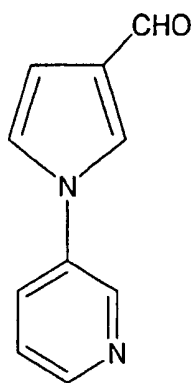
**[0371]** Eine Mischung aus dem Aldehyd von Schritt A (18,9 mg, 0,11 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (40 mg, 0,073 mmol) und Natriumtriacetoxymborhydrid (23 mg, 0,11 mmol) in wasserfreiem Dichlorethan (2 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die präparative DC-Reinigung (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1:1-Rotamere: 9,20 (br. s, 1H), 8,63 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 2H), 7,08-7,35 (m, 12H), 6,82 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,00-4,20 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,49 (AB q,  $J = 36, 13,2$  Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,41-3,05 (m, 11H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 721.

## BEISPIEL 55

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[1-(3-pyridinyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0372]** Eine Lösung von 3-Aminopyridin (0,094 g, 1,1 mmol) und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (0,20 g, 1,25 mmol) in Essigsäure (1 ml) wurde 1 Stunde auf 80°C erwärmt. Der pH-Wert der Lösung wurde auf 10 eingestellt. Die Mischung wurde anschließend mit Dichlormethan ( $3 \times 15$  ml) extrahiert. Die vereinten Dichlormethanschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde als ein gelber Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,64 (dd,  $J = 4,8$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 3,2, 2$  Hz, 1H).

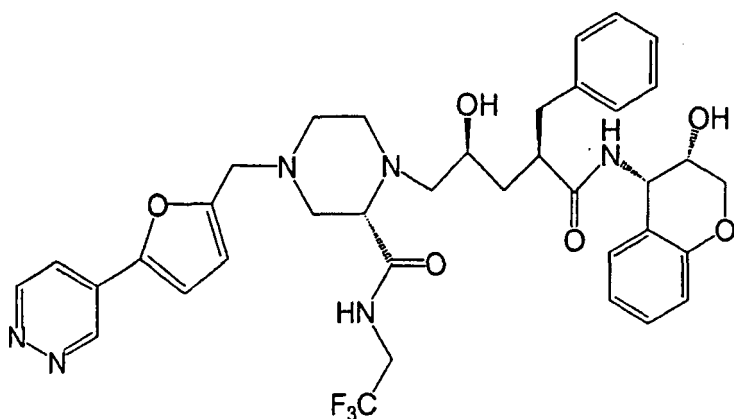
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[1-(3-pyridinyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

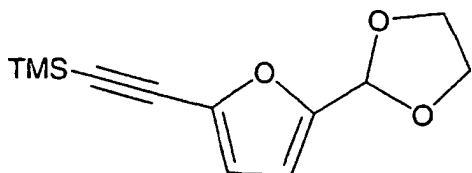
**[0373]** Eine Mischung aus dem Aldehyd von Schritt A (18,9 mg, 0,11 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (40 mg, 0,073 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (23 mg, 0,11 mmol) in wasserfreiem Dichlorethan (2 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die präparative DC-Reinigung (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,30 (br. s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,4, 5,2$  Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,16 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (br. s, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,99-4,20 (m, 3H), 3,68-3,81 (m, 2H), 3,42-3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,61-3,10 (m, 8H), 2,50 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). LC-MS ( $M+1$ ) (EI) 721.

## BEISPIEL 56

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-3-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(4-pyridazinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

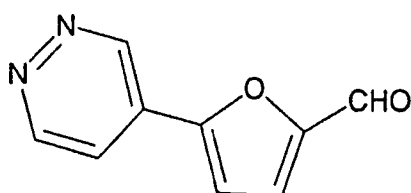


## Schritt A



**[0374]** Eine Mischung aus 5-Brom-2-(1,3-dioxolan)furan (0,50 g, 2,4 mmol), (Trimethylsilyl)acetylen (0,31 ml, 2,28 mmol), Piperidin (1 ml, 10 mmol) und eine katalytische Menge Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, CuI und Triphenylphosphin wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 20$  ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von EtOAc/Hexan 1:9 als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,90 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,00-4,20 (m, 4H), 0,22 (s, 9H).

## Schritt B



**[0375]** Eine Lösung der Titelverbindung aus Schritt A (0,11 g, 0,47 mmol), 1,2,4,5-Tetrazin in Acetonitril (5 ml) wurde 2 Tage refluxiert. Bei der DC (EtOAc/Hexan 2:8) wurde kein Ausgangsmaterial entdeckt. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde mit 1 M Tetrabutylammoniumfluorid (0,5 ml) in THF/Wasser bei

Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Wasser (1 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die präparative DC-Platte unter Verwendung von 1:1 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab das Pyridazin als einen weißen Feststoff (0,058 g, 58%). Das Pyridazin wurde anschließend mit einer Mischung aus 1 N HCl (1 ml) und THF (5 ml) bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gemacht und mit Dichlormethan (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinten Dichlormethanschichten wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels als gelber Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 9,57 (m, 1H), 9,31 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,6, 2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4 Hz, 1H).

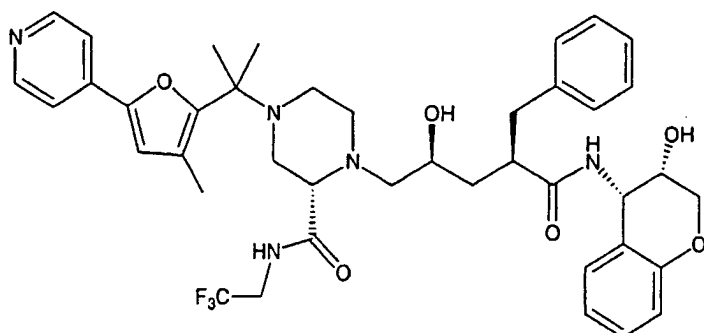
## Schritt C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(4-pyridazinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

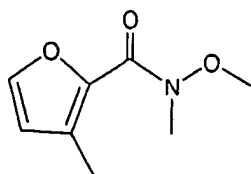
**[0376]** Eine Mischung aus dem Aldehyd von Schritt B (22 mg, 0,12 mmol), dem wie in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten vorletzten Zwischenprodukt (65 mg, 0,12 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (38 mg, 0,18 mmol) in wasserfreiem Dichlorethan (2 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die präparative DC-Reinigung (EtOAc/MeOH 9:1) ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,41 (s, 1H), 9,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (br. s, 1H), 7,59 (dd, J = 5,6, 2 Hz, 1H), 7,08-7,36 (m, 7H), 7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 3,63-3,81 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,62-3,12 (m, 9H), 2,48 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). LC-MS (M++1) (EI) 723.

## BEISPIEL 57

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[3-methyl-5-(4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

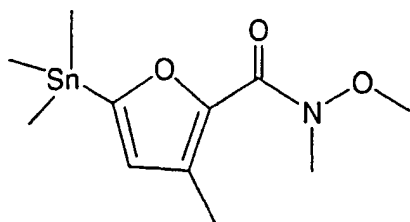


## Schritt A



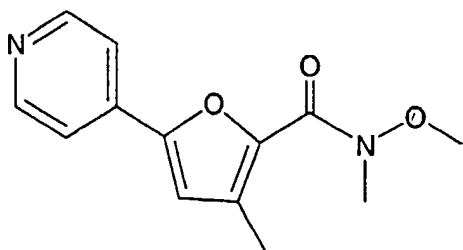
**[0377]** Zu einer Lösung von im Handel erhältlichem Methyl-3-methylfuroat (20,0 g, 140 mmol) in 100 ml MeOH wurde NaOH (11,43 g, 280 mmol) in 20 ml Wasser zugegeben. Die gelbliche Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei der DC (1:9 EtOAc/Hexan) wurde kein Ausgangsmaterial beobachtet. MeOH wurde entfernt und der pH-Wert der wässrigen Lösung mit 1 N HCl auf 4 eingestellt. Die Aufschlammung wurde mit Ethylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. 3-Methylfuronsäure wurde als ein weißer Feststoff (13,2 g, 73%) nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhalten. Zu einer Mischung aus 3-Methylfuronsäure (8,60 g, 68 mmol), N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (8,0 g, 82 mmol), EDC (15,7 g, 82 mmol) und HOBT (11,07 g, 82 mmol) in Dichlormethan (200 ml) wurde Triethylamin (14,4 ml, 100 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 4 Stunden gerührt und mit 1 N NaOH (50 ml), 1 N HCl (50 ml) und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels als eine farblose Flüssigkeit erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,40 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

## Schritt B



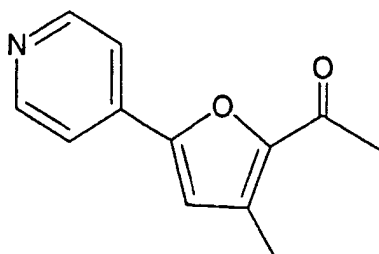
**[0378]** Zu einer Lösung der Titelverbindung aus Schritt A (6,0 g, 35,9 mmol) in Dichlorethan (50 ml) wurde eine Lösung von Brom (2,22 ml, 43,1 mmol) in Dichlorethan (5 ml) tropfenweise innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Der Verlauf der Bromierung wurde durch HPLC verfolgt. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Ausgangsmaterial mehr durch HPLC zu erkennen war. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das 5-bromierte Furan wurde nach der Chromatographie (2:8 EtOAc/Hexan) als ein gelbes Öl erhalten (5,17 g, 58%). Eine Mischung aus dem obigen 5-Bromfuran (5,17 g, 20,8 mmol), Hexamethyldizinn (7,5 g, 22,9 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (1,2 g, 1 mmol) und Triphenylphosphin (0,16 g, 0,62 mmol) in Toluol (20 ml) wurde über Nacht refluxiert. Wasser (100 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von 1:9 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6,50 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,38 (s, 9H).

## Schritt C



**[0379]** Eine Mischung aus der Titelverbindung von Schritt B (1,40 g, 4,25 mmol), 4-Brompyridin-Hydrochlorid (1,65 g, 8,5 mmol), Diisopropylethylamin (DIEA) (1,63 ml, 9,36 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,15 g, 0,13 mmol) in DMF (10 ml) wurde über Nacht auf 100°C erhitzt. Wasser (100 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von 1:1 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,66 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

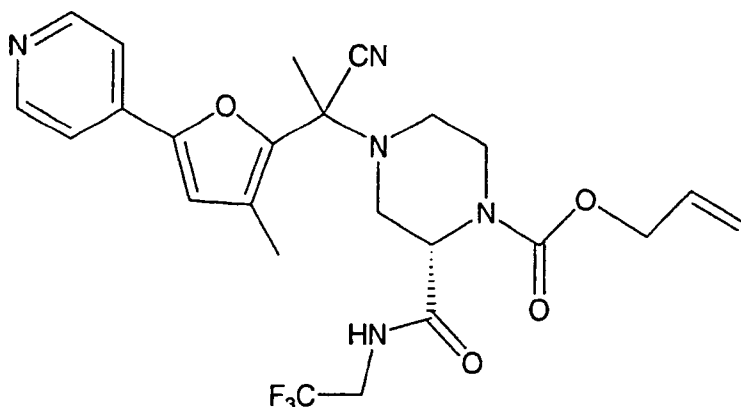
## Schritt D



**[0380]** Zu einer Lösung der Titelverbindung aus Schritt C (0,77 g, 3,13 mmol) in THF (10 ml) bei 0°C wurde eine 1,4 M Lösung von Methylmagnesiumbromid (11,2 ml, 15,65 mmol) in einer Mischung aus Toluol und THF langsam zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die DC (3:7 EtOAc/Hexan) zeigte kein Ausgangsmaterial an. Wasser (5 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von 3:7 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,70 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,89

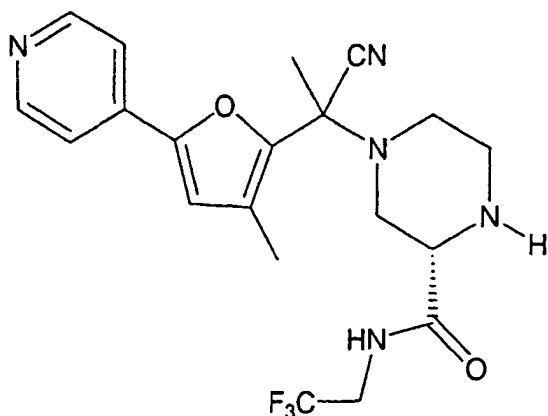
(s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

## Schritt E



**[0381]** Zu einer Lösung des wie in Beispiel 12, Schritt A, hergestellten Boc-geschützten Piperazins (0,98 g, 2,48 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde Trifluoressigsäure (5 ml) zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die DC (1:1 EtOAc/Hexan) zeigte kein Ausgangsmaterial an. Die Lösungsmittel wurden unter Hochvakuum entfernt und 2 Stunden getrocknet. Der Rückstand wurde mit der Titelverbindung aus Schritt D (0,47 g, 2,34 mmol) und mit Trimethylsilylcyanid (3,11 ml, 23,4 mmol) vermischt und die Mischung über Nacht auf 60°C erwärmt. Die LC-MS zeigte, dass kein Ausgangs-Keton mehr übrig war. Die Mischung wurde in eine eiskalte Ammoniumhydroxidlösung (10 ml) gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von 1:1 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): eine 4:6-Mischung aus Diastereomeren 8,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,62 (m, 0,8H), 7,60 (m, 1,2H), 6,89 (s, 0,4H), 6,82 (s, 0,6H), 6,50 (br. s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,95 (m, 0,6H), 4,80 (m, 0,4H), 4,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,85 (m, 0,6H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 0,4H), 3,10 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 1,2H), 2,17 (s, 1,8H), 1,96 (s, 3H).

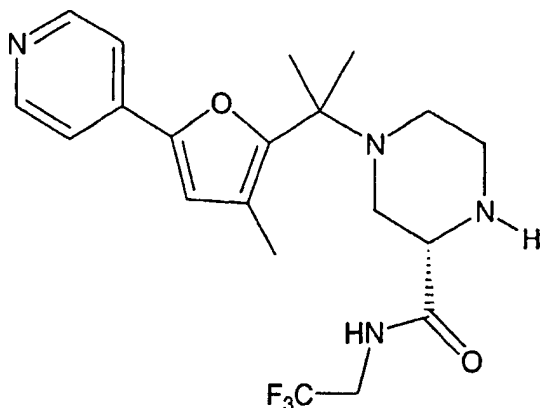
## Schritt F



**[0382]** 1,3-Dimethylbarbitursäure (1,45 g, 9,30 mmol) wurde zu einer Lösung der Titelverbindung aus Schritt E (0,94 g, 1,86 mmol) in THF bei Raumtemperatur zugegeben. Die braune Lösung wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,21 g, 0,186 mmol) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur weitere 20 Minuten gerührt. Die Farbe der Lösung schlug nach rot um. Die DC (EtOAc) zeigte kein Ausgangsmaterial an. 1 N HCl (20 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf pH = 10 eingestellt und mit Chloroform (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie (5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl. <sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): eine 4:6-Mischung aus Diastereomeren 8,70 (m, 1,2H), 8,61 (m, 0,8H), 7,64 (br. s, 1H), 7,60 (m, 1,2H), 7,48 (m, 0,8H), 6,88 (s, 0,6H), 6,77 (s, 0,4H), 3,96 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

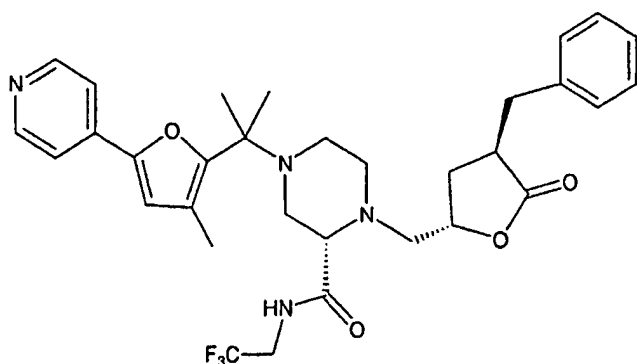


## Schritt G



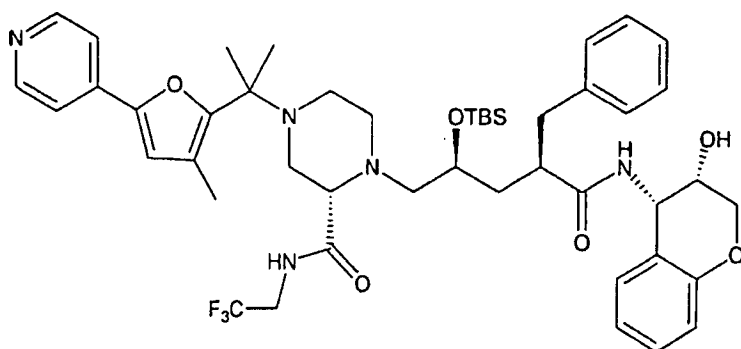
**[0383]** Zu einer Lösung der Titelverbindung aus Schritt F (0,716 g, 1,7 mmol) in DME (10 ml) bei 0°C wurde Methylmagnesiumbromid (12 ml, 17 mmol, 1,4 M) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die DC zeigte kein Ausgangsmaterial (5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Wasser (10 ml) wurde zugegeben und die wässrige Schicht mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Flashchromatographie unter Verwendung von 5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein gummiartiges Material. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

## Schritt H



**[0384]** Zu einer Lösung des Dihydro-5(S)-(hydroxymethyl)-3(R)-(phenylmethyl)-3(2H)-furanons (2,06 g, 10 mmol) in Dichlormethan (50 ml) bei 0°C wurden Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Lutidin zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten Dichlormethanschichten wurden mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Triflat wurde nach der Flashchromatographie unter Verwendung von 2:8 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel als ein weißes wachsartiges Material erhalten. Eine Mischung aus dem Triflat (0,33 g, 1,02 mmol), der Titelverbindung aus Schritt G (0,421 g, 1,02 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0,21 ml, 1,23 mmol) in 2-Propanol (10 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Stunden wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach der Flashchromatographie unter Verwendung von 7:3 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel als ein gummiartiges Material erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,05 (br. s, 1H), 7,46 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,25 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,56-3,35 (m, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,10 (m, 2H).

## Schritt I



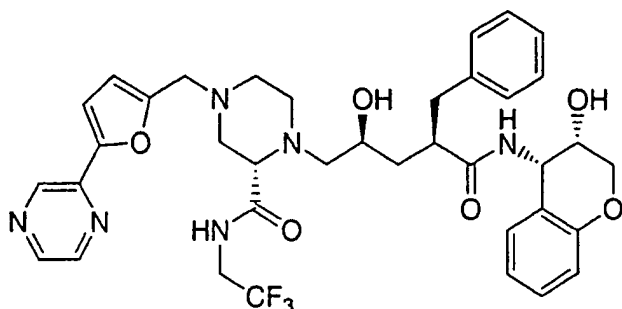
**[0385]** Eine Mischung aus der Titelverbindung von Schritt H (0,452 g, 0,76 mmol) in Dioxan (10 ml) und 1 ml wässrigem LiOH (38 mg, 0,90 mmol) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit Toluol (3 × 10 ml) azeotrop entfernt. Der Rückstand wurde in einer 3:1-Mischung aus EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gelöst. TBSOTf (0,38 ml, 1,66 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0,31 ml, 1,81 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch LC/MS verfolgt. Weiteres TBSOTf (bis zu 6 Äquiv.) und N,N-Diisopropylethylamin (bis zu 8 Äquiv.) wurden zugegeben. Nach 20 Stunden wurde Wasser (10 ml) zugegeben und die Mischung mit EtOAc (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Abdampfen des Lösungsmittels ergab ein farbloses Öl, das anschließend mit einer 1:1-Mischung aus Wasser und THF (5 ml) vermischt wurde. Die Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und das LC/MS zeigte, dass kein Silylester verblieben war. Die Lösungsmittel wurden unter Hochvakuum entfernt und getrocknet. Der Rückstand wurde mit O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (0,80 g, 2,1 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (0,66 ml, 3,78 mmol), Aminocholesterol (0,15 g, 0,90 mmol) und einer katalytischen Menge 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol in DMF (5 ml) bei Raumtemperatur über Nacht vermischt. Nach 22 Stunden wurde Wasser (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach der Flashchromatographie unter Verwendung von 1:1 EtOAc/Hexan als Elutionsmittel als ein weißer Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,58 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H), 7,40 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,79-7,36 (m, 9H), 6,65 (s, 1H), 5,72 (br. s, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,81 (m, 7H), 2,30-3,10 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

## Schritt J

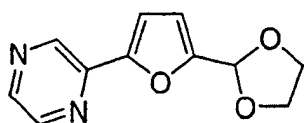
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[3-methyl-5-(4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

**[0386]** Zu einer Lösung der Titelverbindung aus Schritt I (34 mg, 0,039 mmol) in THF (1 ml) wurde eine 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (0,046 ml, 0,046 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die DC (EtOAc/Hexan = 1:1) zeigte keine Reaktion. Weitere 5 Äquivalente Tetrabutylammoniumfluorid wurden zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei 60°C und über Nacht bei RT gerührt. Bei der DC war kein Ausgangsmaterial zu sehen. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Die Titelverbindung wurde nach der präparativen DC unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel als ein weißer Feststoff erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,10 (br. s, 1H), 8,60 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,40-3,10 (m, 11H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (m, 1H). LC-MS (M++1) (EI) 764.

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyrazinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

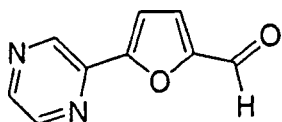


## Schritt A



**[0387]** Zu einer Lösung des Stannans aus Beispiel 46, Schritt B, (2 g, 6,6 mmol) und Chlorpyrazin (756 mg, 6,6 mmol) in DMF (20 ml) wurde Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (140 mg, 0,2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei 100°C gerührt, wonach (durch DC) festgestellt wurde, dass das Stannan verbraucht war. Sie wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Anschließend wurde die verdünnte Lösung mit Wasser (2 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um ein braunes Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,04-4,21 (m, 4H).

## Schritt B



**[0388]** Das Zwischenprodukt aus dem vorherigen Schritt (1,1 g, 5,04 mmol) wurde in THF (25 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit HCl (1 M, 25 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten bei 0°C gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wonach sie 10 Stunden gerührt wurde. (Die Reaktion wurde durch DC verfolgt). Sie wurde auf etwa 30 ml eingeeengt. Zu der verbliebenen Mischung wurde Ethylacetat (100 ml) zugegeben. Anschließend wurde 1 N NaOH zugegeben, um die Lösung auf pH = 12 basisch zu machen. Die organische Schicht wurde gesammelt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

## Schritt C

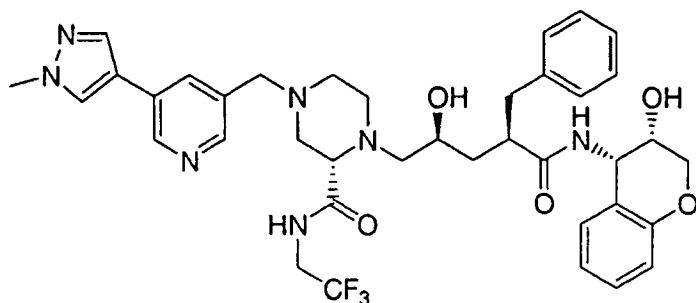
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyrazinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0389]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (21 mg, 0,11 mmol) und dem vorletzten Zwischenprodukt (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (5 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative DC (2000 Mikron, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/2 N NH<sub>3</sub> in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1b H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,07-7,27 (m, 7H), 6,82 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H),

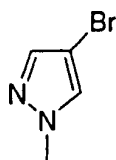
6,72 (dd,  $J = 1,2, 8,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 4H), 3,13 (breites s, 1H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,81 (breites d,  $J = 11,2$ , 1H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,65 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,52 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 2,36-2,36 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 723,4.

## BEISPIEL 59

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-pyridinyl]methyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

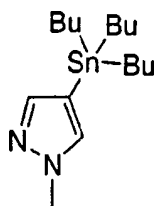


## Schritt A



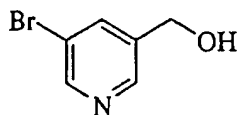
**[0390]** Zu einer Lösung von 1-Methylpyrazol (10 g, 122 mmol) in Chloroform (100 ml) wurde eine Lösung von Brom (78 g, 160 mmol, in 50 ml Chloroform) tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 8 Stunden refluxiert. Anschließend wurde sie mit Chloroform (200 ml) verdünnt und mit 1 N NaOH versetzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um ein leicht gelbliches Öl zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 100/1,5 als Elutionsmittel gereinigt, um 4-Brom-1-methylpyrazol als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

## Schritt B



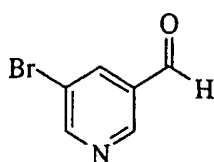
**[0391]** Zu einer Lösung von 4-Brom-1-methylpyrazol (15 g, 38,5 mmol) in Ether (150 ml) wurde n-Butyllithium (2,5 M in Hexane, 17 ml, 42,4 mmol) bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt worden war, wurde Tributylzinnchlorid (11,5 ml, 42,4 mmol) zugegeben. Sie wurde 1 Stunde bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt, wo sie 1 weitere Stunde gerührt wurde. Anschließend wurde sie mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit Wasser (200 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um 1-Methyl-4-tributylstannylpyrazol als ein weißes Wachs zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,2-1,55 (m, 18H), 0,91 (t,  $J = 15$  Hz, 9H).

## Schritt C



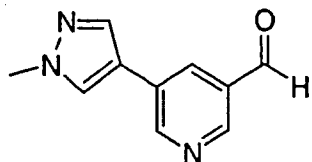
**[0392]** Zu einer Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1 M in THF, 800 ml) in THF (250 ml) wurde 5-Bromnicotinsäure (40 g, 198 mmol) in kleinen Portionen zugegeben, um die Temperatur der Reaktionslösung unter 40°C zu halten. Nach der Zugabe wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Sie wurde mit Natriumhydroxidlösung (1 N, 1 l) gequenchet. Die gequenchte Mischung wurde 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Sie wurde aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat 4 Mal extrahiert (jeweils mit 500 ml). Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. Dieses wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,74 (s, 2H).

## Schritt D



**[0393]** Zu einer Lösung des Alkohols aus dem vorherigen Schritt (22,5 g, 120 mmol) in THF (1000 ml) wurde Mangan(IV)oxid (210 g, 2,4 mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Sie wurde filtriert und der Feststoff mit Ethylacetat 3 Mal gewaschen (jeweils mit 200 ml). Das mit den Waschlösungen vereinte Filtrat wurde eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/1 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 0,6 Hz, 1H).

## Schritt E



**[0394]** Zu einer Lösung von 1-Methyl-4-tributylstannyldipyrzole aus Schritt B (519 mg, 1,4 mmol) und 3-Brom-5-pyridincarboxaldehyd (200 mg, 1,08 mmol) in Xylol (10 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (37,5 mg, 0,03 mmol) zugegeben. Nach 4-stündigem Refluxieren wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Sie wurde mit Toluol (100 ml) verdünnt. Anschließend wurde Kaliumfluorid (5 g) in Wasser (10 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sie wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (20 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative DC (2000 Mikron, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/2 N Ammoniak in Methanol = 10/10/1) gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

## Schritt F

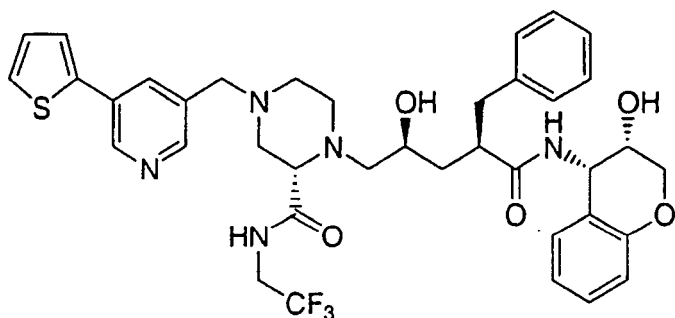
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-pyridinyl]methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0395]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (21 mg, 0,11 mmol) und dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (5 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch DC (2000 Mikron, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/2 N NH<sub>3</sub> in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,65 (d, J = 2 Hz, 1H),

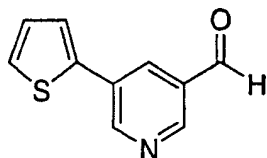
8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 5H), 7,07-7,11 (m, 2H), 6,80 (dt, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,07-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,74-2,79 (m, 2H), 2,60-2,67 (m, 3H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 736,5.

## BEISPIEL 60

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thienyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0396]** Zu einer Lösung von 2-Tributylstannylfuran (241 mg, 0,65 mmol) und 3-Brom-5-pyridincarboxaldehyd aus Beispiel 59, Schritt D, (100 ml, 0,54 mmol) in Xylol (5 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (19 mg, 0,02 mmol) zugegeben. Nach 4-stündigem Refluxieren wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Sie wurde mit Toluol (50 ml) verdünnt, dann mit Kaliumfluorid (2 g) in Wasser (10 ml) versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Sie wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (20 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative DC (2000 Mikron, Hexane/Ether = 1/1) gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10,17 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H).

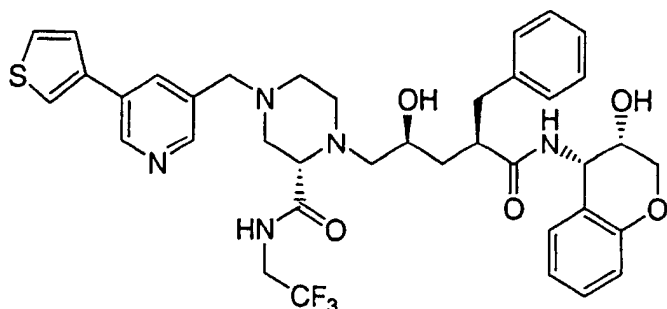
## Schritt B

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-thienyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

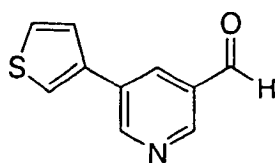
**[0397]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (21 mg, 0,11 mmol) und des wie in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten vorletzten Zwischenprodukts (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (5 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative DC (2000 Mikron,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}/2 \text{ N NH}_3$  in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,06-7,27 (m, 8H), 6,8 (t, J = 7,2, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,07-4,10 (m, 2H), 3,74-3,91 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,61-2,79 (m, 5H), 2,38-2,54 (m, 5H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 738,5.

## BEISPIEL 61

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(3-thienyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0398]** Eine Lösung von 3-Brom-5-pyridincarboxaldehyd aus Beispiel 59, Schritt D, (200 mg, 1,08 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (70 mg, 0,06 mmol) in DME (5 ml) wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Thiophen-3-boronsäure (141 mg, 1,08 mmol) wurde zugegeben und das Rühren weitere 10 Minuten fortgesetzt. Anschließend wurde Natriumcarbonatlösung (2 M, 5 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde sie auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und durch präparative DC (2000 Mikron, Hexane/Ethylacetat = 1/1) gereinigt, um 5-(3-Furanyl)-3-pyridincarboxaldehyd als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 10,18 (s, 1H), 9,11 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,98 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,33 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 1,2, 1,5$  Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H).

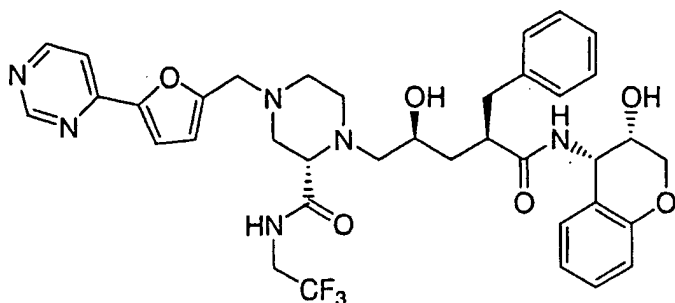
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(3-thienyl)-3-pyridinyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

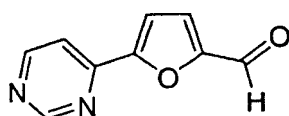
**[0399]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (21 mg, 0,11 mmol) und dem wie in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten vorletzten Zwischenprodukt (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (5 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative DC (2000 Mikron,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton/2 N  $\text{NH}_3$  in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel gereinigt), um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (dd,  $J = 1,2, 1,6$  Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 5H), 7,06-7,13 (m, 2H), 6,81 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,74-3,91 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,62-2,78 (m, 5H), 2,38-2,54 (m, 5H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 738,5.

## BEISPIEL 62

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(4-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0400]** Zu einer Lösung des Chlorpyridyl-Zwischenprodukts (100 mg, 0,4 mmol) in Methanol (5 ml) wurden Triethylamin (70  $\mu$ l, 0,5 mmol) und Palladium auf Kohle (10 mg) zugegeben. Man ließ Wasserstoff im Ballon einwirken und verfolgte die Reaktion durch HPLC. Nach 12-stündigem Rühren unter der Wasserstoffatmosphäre wurde die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, um einen hellen Feststoff zu ergeben. Der erhaltene Feststoff wurde in einer Mischung aus THF (10 ml) und HCl (1 N, 10 ml) 10 Stunden gerührt. Ethylacetat (100 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung mit NaOH-Lösung (1 N, 15 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde eingengt und durch präparative DC (2000 Mikron, Hexan/Ethylacetat = 1/7) gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

## Schritt B

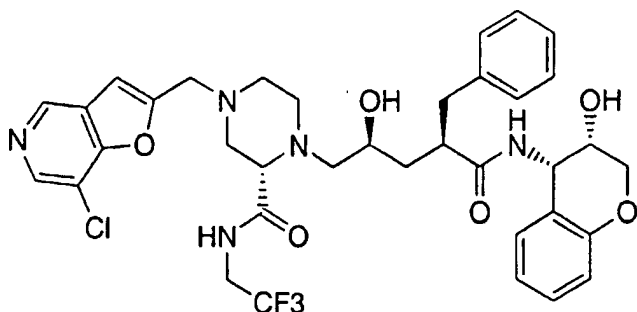
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(4-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0401]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (21 mg, 0,11 mmol) und dem in Beispiel 12, Schritt D, hergestellten vorletzten Zwischenprodukt (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (5 ml) wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative DC (2000 Mikron,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton/2 N  $\text{NH}_3$  in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,04 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,07-7,19 (m, 3H), 6,82 (t, J = 7,2, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,74-3,91 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,62-2,78 (m, 5H), 2,38-2,54 (m, 5H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 723,5.

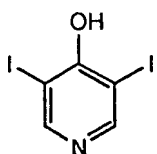


## BEISPIEL 63

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[(7-Chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-yl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

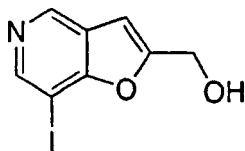


Schritt A:



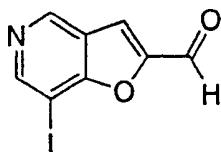
**[0402]** Zu einer Suspension von 4-Hydroxypyridin (40 g, 421 mmol) in Methanol (1 l) wurde N-Iodsuccinimid (189 g, 841 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem sie auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde sie filtriert. Der Feststoff wurde mit Methanol (2 × 500 ml) gewaschen und unter Hochvakuum über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung als ein helles Pulver zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  8,25 (s).

Schritt B



**[0403]** Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-3,5-diiodopyridin (40 g, 115 mmol) in Pyrrolidin (200 ml) wurde Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0) (3,4 g, 2,8 mmol) und Kupfer(I)iodid (2,2 g, 11,5 mmol) zugegeben. Sie wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Propargylalkohol (3,3 g, 58 mmol) wurde sehr langsam eingebracht. Nachdem die Reaktionsmischung 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in THF (200 ml) gelöst und die erhaltene Lösung 2 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat (500 ml) und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (200 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,74 (s, 2H).

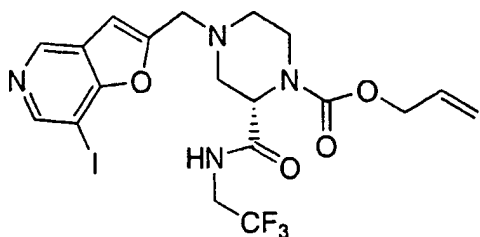
Schritt C



**[0404]** Zu einer Lösung des Alkohols aus dem vorherigen Schritt (5,62 g, 20,4 mmol) in DMF (100 ml) wurde Mangan(IV)oxid (40 g, 409 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie filtriert. Der Feststoff wurde mit siedendem Methanol sechs Mals (jeweils mit 100 ml) gewaschen. Das mit den Waschlösungen vereinte Filtrat wurde eingeeengt, um die Titelverbindung als einen

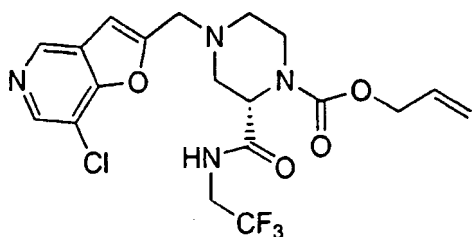
weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  9,91 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

## Schritt D



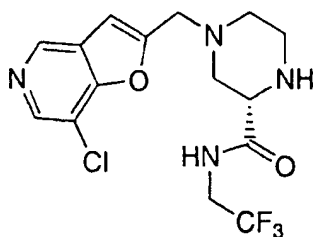
**[0405]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (3,14 g, 11,5 mmol) und dem Piperazin-Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt A, (3,4 g nach dem Entfernen des BOC mit Trifluoressigsäure, 11,5 mmol) in DCE (20 ml) wurde Natriumtriacetoxborhydrid (3,66 g, 17,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nahezu das gesamte Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,91-5,98 (m, 1H), 5,25-5,36 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,00 (breites s, 1H), 3,84 (dd,  $J = 15,2, 37,6$  Hz, 2H), 3,55 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 3,20 (breites s, 1H), 2,93 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,66 (breites s, 2H).

## Schritt E



**[0406]** Eine Lösung aus dem Zwischenprodukt aus dem vorherigen Schritt (2 g, 3,62 mmol) und Kupfer(I)chlorid (1,8 g, 18,1 mol) in DMF (15 ml) wurde 6 Stunden bei 110°C gerührt. Die HPLC zeigte, dass das Ausgangsmaterial verschwunden war. Sie wurde zwischen Ethylacetat (500 ml) und konzentriertem Ammoniumhydroxid (300 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90-5,97 (m, 1H), 5,24-5,35 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,84 (dd,  $J = 15,2, 37,6$  Hz, 2H), 3,60 (breites s, 1H), 3,55 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,99 (breites s, 1H), 2,93 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,66 (breites s, 2H).

## Schritt F



**[0407]** Eine Suspension von Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (183 mg, 0,2 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (85,3 mg, 0,2 mmol) in THF (20 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie in eine Lösung aus dem Zwischenprodukt aus dem vorherigen Schritt (910 mg, 1,97 mmol) und Thiosalicylsäure (380 mg, 2,46 mmol) in THF (5 ml) überführt. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung zwischen Ethylacetat (200 ml) und Natriumhydroxidlösung (1

N, 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/2 N Ammoniak in Methanol = 95/5 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen leicht gelblichen Gummi zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,76 (breites s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,84-4,02 (m, 2H), 3,80 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 3,6, 6,8 Hz, 1H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,49-2,73 (m, 3H).

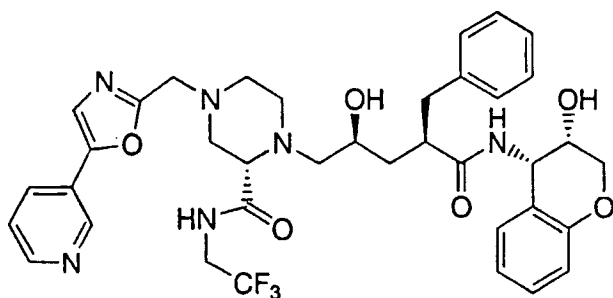
#### Schritt G

(αR,γS,2S)-4-[(7-Chlorfuro[3,2-c]pyridin-2-yl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

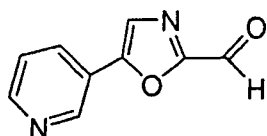
**[0408]** Eine Lösung des Piperazin-Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (378 mg, 1 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (394 mg, 1 mmol) in Methanol (10 ml) wurde 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/2 N Ammoniak in Methanol = 98/2 als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (485 mg). Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit HCl (1 N in Ether, 3 ml) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/2 N Ammoniak in Methanol = 98/2 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,92-8,97 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,77-6,82 (m, 2H), 5,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 4,07-4,24 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,67-3,87 (m, 5H), 3,45-3,46 (m, 1H), 3,37 (breites s, 1H), 2,62-3,04 (m, 8H), 2,44-2,53 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 730,5.

#### BEISPIEL 64

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



#### Schritt A



**[0409]** Eine Lösung von 5-(Pyrid-3-yl)oxazol (4,0 g, 27,4 mmol) in THF (100 ml) wurde auf -78°C abgekühlt und mit Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 13,1 ml, 32,8 mmol) versetzt. Nachdem sie 30 Minuten bei -78°C gerührt worden war, wurde N-Formylmorpholin (0,63 ml, 82,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wonach sie 10 Stunden gerührt wurde. Anschließend wurde Ethylacetat (200 ml) zugegeben und die verdünnte Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/1 Hexanen/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelblichen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H).

#### Schritt B

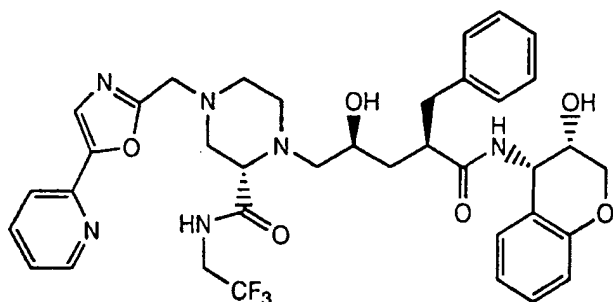
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0410]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (16 mg, 0,09 mmol) und dem vorletzten Zwi-

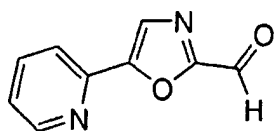
schenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (3 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch präparative DC (2000 Mikron, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/2 N NH<sub>3</sub> in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,07-7,26 (m, 7H), 6,82 (t, J = 7,2, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 5H), 3,13-3,16 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,57-2,78 (m, 4H), 2,40-2,49 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 723,7.

## BEISPIEL 65

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-oxazolyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



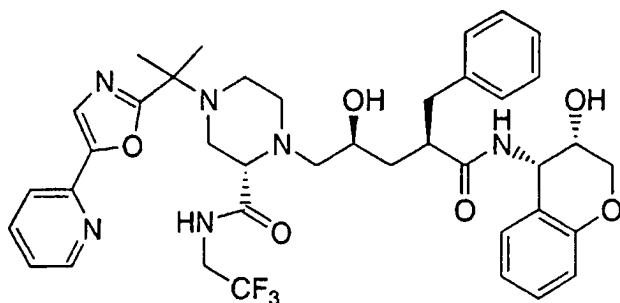
**[0411]** Eine Lösung von 5-(Pyrid-2-yl)oxazol (4,0 g, 27,4 mmol) in THF (100 ml) wurde auf –78°C abgekühlt und mit Butyllithium (2,5 M in Hexanen, 13,1 ml, 32,8 mmol) versetzt. Nachdem sie 30 Minuten bei –78°C gerührt worden war, wurde N-Formylmorpholin (0,63 ml, 82,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 10 Stunden gerührt. Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben und die verdünnte Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/1 Hexanen/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelblichen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H).

## Schritt B

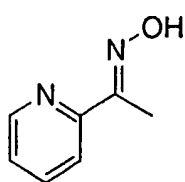
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-oxazolyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0412]** Zu einer Lösung des Aldehyds aus dem vorherigen Schritt (16 mg, 0,09 mmol) und dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt D, (50 mg, 0,09 mmol) in DCE (3 ml) wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (28 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf einer präparativen DC (2000 Mikron, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/2 N NH<sub>3</sub> in Methanol = 47,5/47,5/5 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H), 6,83 (t, J = 7,2, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,07-4,08 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 5H), 3,13-3,16 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,57-2,78 (m, 4H), 2,40-2,49 (m, 4H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 723,7.

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

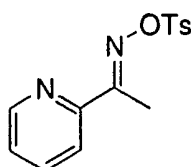


Schritt A



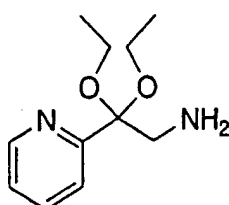
**[0413]** Eine Lösung von Hydroxyamin-Hydrochlorid (25 g, 360 mmol) in Wasser (50 ml) wurde zu wässrigem Natriumhydroxid (20%, 70 ml) zugegeben. Zu dieser gerührten Lösung wurde 2-Acetylpyridin (36,3 g, 300 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und 3 Stunden gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert. Und der Feststoff wurde mit eisgekühltem Wasser (300 ml) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde in 600 ml siedendem Wasser gelöst. Die heiße Wasserlösung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, um weiße Nadeln zu bilden. Diese wurden abfiltriert. Der kristalline Feststoff wurde mit eisgekühltem Wasser (300 ml) gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8,56 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 1,6, 6,0 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H).

Schritt B



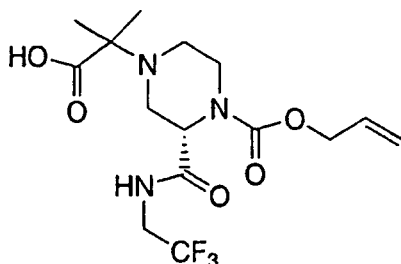
**[0414]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (31 g, 228 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (54,3 g, 285 mmol) in Pyridin (100 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um einen braunen Niederschlag zu bilden. 500 ml eisgekühltes Wasser wurden unter Rühren zugegeben. Der zunächst gebildete braune Niederschlag löste sich auf, und daraufhin bildete sich ein weißer Niederschlag. Dieser Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit eisgekühltem Wasser (3  $\times$  200 ml) gewaschen. Er wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,61 (ddd,  $J$  = 1,0, 1,8, 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dt,  $J$  = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dt,  $J$  = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 2,46 (s, 6H).

Schritt C



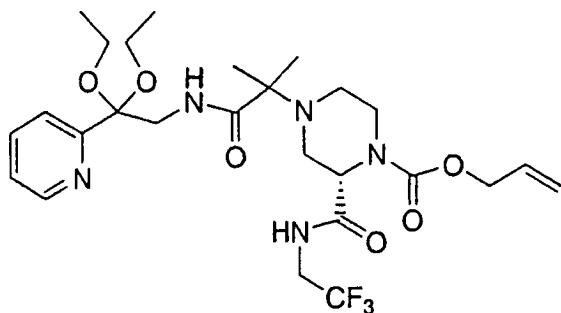
**[0415]** Zu einer Lösung des Tosylats aus dem vorherigen Schritt (60 g, 205,2 mmol) in Ethanol (1 l) wurde Kaliummethoxid (17,8 g, 211,4 mmol) bei 0°C zugegeben. Sie wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde sie mit 1 l wasserfreiem Ethanol verdünnt, und es wurde 1 Stunde HCl-Gas durchgeleitet, wobei etwas Niederschlag zu beobachten war. Es wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid (500 ml) und gesättigtem Natriumcarbonat (etwa 500 ml, um pH-Wert = 10 zu ergeben) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingeeengt und im Vakuum destilliert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,67-8,70 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 1,21-1,28 (m, 6H).

## Schritt D



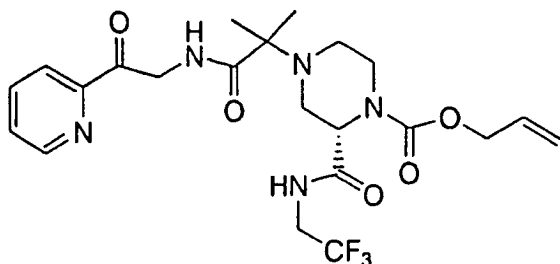
**[0416]** Zu einer Lösung des Piperazin-Zwischenprodukts aus Beispiel 12, Schritt A, (1 g, 3,39 mmol nach der Entfernung der BOC-Gruppe mit Trifluoressigsäure) und von Silbertrifluormethansulfonat (725 mg, 2,82 mmol) in THF (5 ml) wurde Triethylamin zugegeben. Unter Rühren wurde eine Lösung von 2-Brom-2-methylpropionsäure (472 mg, 2,82 mmol) in 5 ml THF langsam (innerhalb von 1,5 Stunden) durch eine Spritzenpumpe eingebracht. Die Reaktionsmischung wurde nach den Zugaben 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde sie filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,02 (breites s, 1H), 6,98 (breites s, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H), 5,24-5,28 (m, 2H), 5,65 (breites s, 1H), 4,16 (breites s, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 2,55-2,57 (m, 1H), 2,40-2,41 (m, 1H), 1,59-1,61 (m, 1H).

## Schritt E



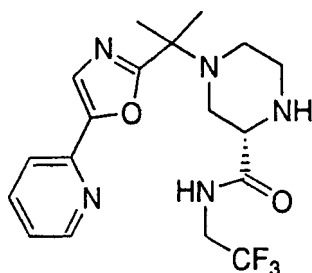
**[0417]** Zu einer Lösung der Carbonsäure aus dem vorherigen Schritt (2 g, 5,24 mmol) und des Aminoacetals aus Schritt C (1,33 g, 6,3 mmol) in DMF (20 ml) wurden O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (4,77 g, 12,6 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,7 g, 12,6 mmol) und Diisopropylethylamin (4,56 ml, 26,2 mmol) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (300 ml) und Wasser (300 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (200 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/2 Hexanen/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,19 (dd, J = 8,0, 13,6 Hz, 1H), 3,92 (breites s, 2H), 3,57-3,68 (m, 3H), 3,27-3,40 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,79 (breites s, 1H), 2,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 1,20-1,25 (2t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

## Schritt F



**[0418]** Das Acetal aus dem vorherigen Schritt (1,6 g, 2,79 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und mit HCl (6 N, 10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 70°C 12 Stunden gerührt, bis (laut DC) das Acetal verbraucht war. Sie wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH = 10 versetzt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,70-8,1 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 0,4, 6,8 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 1,6, 6,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,66 (breites s, 1H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,27-5,34 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 6,8 Hz, 19,6 Hz, 1H), 4,80-4,86 (m, 2H), 4,68 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,72 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,27 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 4,0 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 2,8 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

## Schritt G



**[0419]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (930 mg, 1,86 mmol) wurde in 6 ml rauchender Schwefelsäure gelöst. Es wurde 15 Minuten bei 55–60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es vorsichtig in Eis-Wasser (20 ml) gegossen. Während die wässrige Lösung gerührt wurde, wurde Kaliumhydroxid (fest) langsam bis pH = 12 zugegeben. Sie wurde mit Ethylacetat 3 Mal (jeweils mit 100 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 100/12 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Glas zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (breites s, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 3,6, 5,6 Hz, 1H), 2,84-2,99 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 398,3, 399,3.

## Schritt H

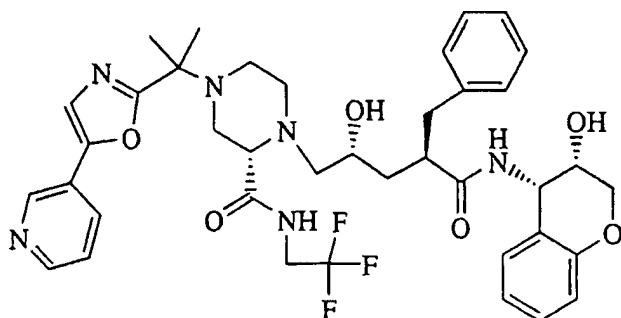
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0420]** Eine Lösung des Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (470 mg, 1,18 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (535,2 mg, 1,36 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde 2 Tage refluxiert. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (580 mg) (LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 791,5). Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. HCl (1 N in Ether, 10 ml) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und 1 N Kaliumhydroxid (10 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,58 (dt, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 7H), 6,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,1 Hz, 1H),

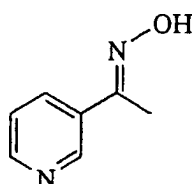
4,06 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,08 (dd,  $J = 3,3, 7,2$  Hz, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,62-2,79 (m, 3H), 2,49 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,31-2,44 (m, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 751,5.

## BEISPIEL 67

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

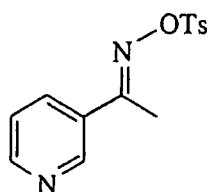


## Schritt A



**[0421]** Eine Lösung von Hydroxyamin-Hydrochlorid (25 g, 360 mmol) in Wasser (50 ml) wurde zu wässrigem Natriumhydroxid (20%, 70 ml) zugegeben. Zu dieser gerührten Lösung wurde 2-Acetylpyridin (36,3 g, 300 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und 3 Stunden gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert. Und der Feststoff wurde mit eisgekühltem Wasser (300 ml) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde in 600 ml siedendem Wasser gelöst. Die heiße Wasserlösung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei sich weiße Nadeln bildeten. Diese wurden abfiltriert. Der kristalline Feststoff wurde mit eisgekühltem Wasser (300 ml) gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8,82 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J = 1,6, 4,9$  Hz, 1H), 7,99 (dt,  $J = 4,0, 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 4,7, 8,0$  Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

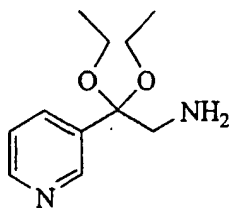
## Schritt B



**[0422]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (16,5 g, 121 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (29 g, 152 mmol) in Pyridin (70 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um einen braunen Niederschlag zu bilden. 300 ml eisgekühltes Wasser wurden unter Rühren zugegeben. Der zunächst gebildete braune Niederschlag löste sich auf, und daraufhin bildete sich ein weißer Niederschlag. Dieser Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit eisgekühltem Wasser 3 Mal (jeweils mit 100 ml) gewaschen. Er wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,81 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,67 (dd,  $J = 2,0, 4,9$  Hz, 1H), 7,94 (dt,  $J = 2,0, 8,3$  Hz, 2H), 7,90 (dt,  $J = 1,6, 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

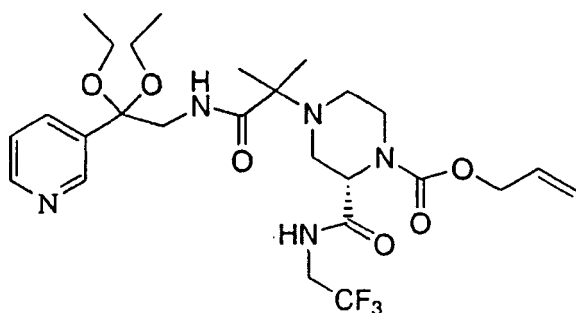


## Schritt C



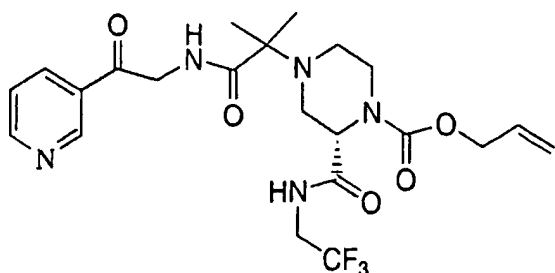
**[0423]** Zu einer Lösung des 2-Acetylpyridintosylats aus dem vorherigen Schritt (30 g, 102,6 mmol) in Ethanol (500 ml) wurde Kaliummethoxid (9,1 g, 105,7 mmol) bei 0°C zugegeben. Sie wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde sie mit 500 ml wasserfreiem Ethanol verdünnt, und es wurde 1 Stunde HCl-Gas durchgeleitet, wobei etwas Niederschlag zu beobachten war. Es wurde eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylchlorid (500 ml) und gesättigtem Natriumcarbonat (etwa 500 ml, um pH-Wert = 10 zu ergeben) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingengt und im Vakuum destilliert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,76-8,77 (m, 1H), 8,58 (dd, J = 1,8, 4,9 Hz, 1H), 7,84 (dt, 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 0,8, 4,8, 8,0 Hz, 1H), 3,37-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

## Schritt D



**[0424]** Zu einer Lösung der Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (2 g, 5,24 mmol) und des Aminoacetals aus dem vorherigen Schritt C (1,33 g, 6,3 mmol) in DMF (20 ml) wurden O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (4,77 g, 12,6 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,7 g, 12,6 mmol) und Diisopropylethylamin (4,56 ml, 26,2 mmol) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (300 ml) und Wasser (300 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (200 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/2 Hexanen/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,19 (dd, J = 8,0, 13,6 Hz, 1H), 3,92 (breites s, 2H), 3,57-3,68 (m, 3H), 3,27-3,40 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,79 (breites s, 1H), 2,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 1,20-1,25 (2t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

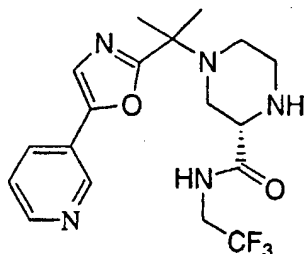
## Schritt E



**[0425]** Das Acetal aus dem vorherigen Schritt (1,7 g, 2,76 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und mit HCl (6 N, 10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 70°C 12 Stunden gerührt, bis das Acetal verbraucht war. Sie wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH = 10 versetzt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchroma-

tographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,82 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 8,33 (breites s, 1H), 8,23 (dt,  $J = 2,0, 8,0$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 4,9, 7,8$  Hz, 1H), 6,76 (breites s, 1H), 5,88-6,01 (m, 1H), 5,27-5,36 (m, 2H), 4,74-4,94 (m, 2H), 4,68 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,53 (dd,  $J = 3,0, 15,6$ , 1H), 4,00-4,26 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,64 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 3,25 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 2,87 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,43 (dd,  $J = 3,5, 11,5$  Hz, 1H), 2,33 (dt,  $J = 3,3, 11,7$  Hz, 1H), 1,81 (breites s, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,27 (s, 6H).

## Schritt F



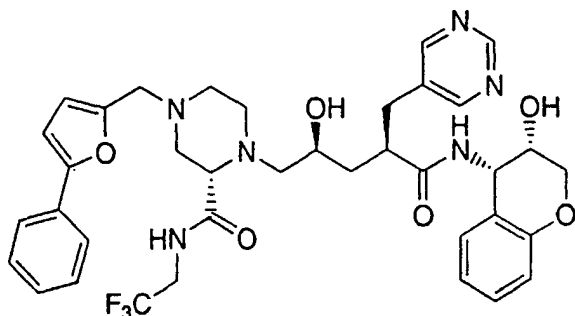
**[0426]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (1,01 mg, 2,02 mmol) wurde in 8 ml rauchender Schwefelsäure gelöst. Es wurde 20 Minuten bei 55–60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es vorsichtig in Eis-Wasser (20 ml) gegossen. Während die wässrige Lösung gerührt wurde, wurde Kaliumhydroxid (fest) langsam bis pH = 12 zugegeben. Sie wurde mit Ethylacetat 3 Mal (jeweils mit 100 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 100/12 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Glas zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,91 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 1,5, 4,9$  Hz, 1H), 8,08 (breites s, 1H), 7,91 (dt,  $J = 2,0, 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (ddd,  $J = 0,8, 4,9, 8,0$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,91-4,00 (m, 2H), 3,51 (dd,  $J = 3,8, 5,6$  Hz, 1H), 2,84-2,99 (m, 3H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 398,3.

## Schritt G

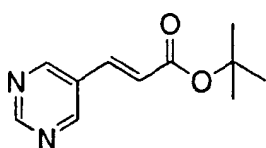
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(3-pyridinyl)-2-oxazoly]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0427]** Eine Lösung des Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (608 mg, 1,53 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (693 mg, 1,76 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde 12 Stunden refluxiert. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (620 mg) (LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 791,5). Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (18 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. HCl (1 N in Ether, 10 ml) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und 1 N Kaliumhydroxid (10 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,89 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 8,13 (dt,  $J = 1,9, 8,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J = 4,9, 8,0$  Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,80 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 3H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 4H), 2,80 (breites s, 1H), 2,63-2,75 (m, 3H), 2,41-2,52 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 751,5.

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(5-pyrimidinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

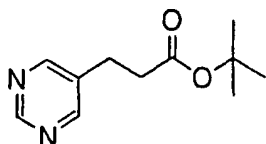


Schritt A



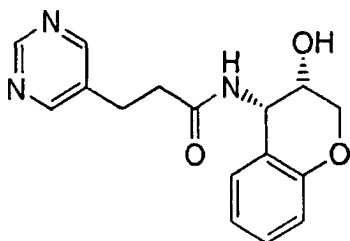
**[0428]** Zu einer Lösung von 5-Brompyrimidin (2,4 g, 15,1 mmol) in t-Butylacrylat (30 ml) wurden Palladiumacetat (169,4 mg, 0,755 mmol) und Triethylamin (3 ml, 21,59 mmol) zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und auf 80°C erwärmt. Nach 24 Stunden wurde eine weitere Portion Palladiumacetat (169,4 mg, 0,755 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die rohe Reaktionsmischung durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,52 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Schritt B



**[0429]** Zu dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (100 mg, 0,485 mmol) und Triethylamin (0,135 ml, 0,97 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (18 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffballon gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer halben Stunde wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

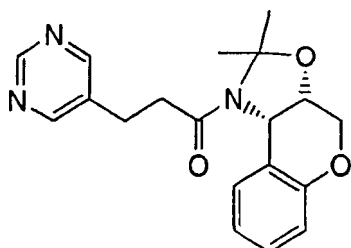
Schritt C



**[0430]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (289 mg, 1,39 mmol) wurde Trifluoressigsäure (10 ml) zugegeben und die Reaktion eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das resultierende Produkt in Methylenchlorid (10 ml) wurde mit Aminochromanol (415 mg, 2,08

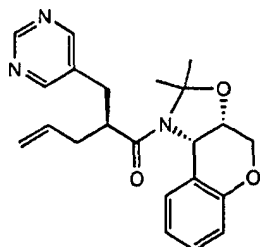
mmol), welches wie in Beispiel 1, Schritt L, hergestellt wurde, EDC (531 mg, 2,78 mmol), HOBt (375 mg, 2,78 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1,2 ml, 6,95 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Ein weißer Niederschlag der Titelverbindung wurde gebildet. Das ausgefallene Produkt wurde durch Filtration gesammelt. Das Filtrat, das auch Produkt enthielt, wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,72 (t, 2H).

## Schritt D



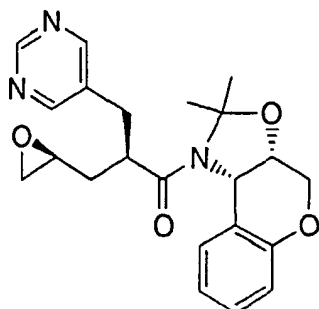
**[0431]** Zu dem in Schritt C hergestellten Zwischenprodukt (306 mg, 1,02 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wurden 2-Methoxypropen (0,491 ml, 5,11 mmol) und Camphersulfonsäure (522 mg, 2,25 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach 3 Stunden wurde die rohe Reaktionsmischung in 1 N wässrige Natriumhydroxidlösung gegossen und das Produkt mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,86 (t, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

## Schritt E



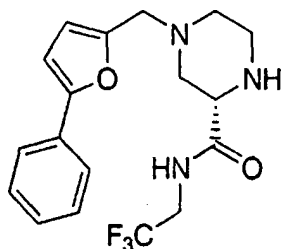
**[0432]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (122 mg, 0,3592 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) bei  $-25^\circ\text{C}$  wurde Allylbromid (0,034 ml, 0,395 mmol) zugegeben, gefolgt von 1,0 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in THF (0,395 ml, 0,395 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser gequencht und auf Raumtemperatur erwärmt. Die rohe Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 7:3): 9,16 (s, 0,7H, R1), 9,07 (s, 0,3H, R2), 8,74 (s, 1,4H, R1), 8,63 (s, 0,6H, R2), 7,66 (m, 0,3H), 7,18-7,04 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1,4H), 6,55 (t, 0,7H), 6,22 (d, 0,7H), 5,94-5,68 (m, 1,3H), 5,22-4,94 (m, 2,7H), 4,42-4,02 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,50-2,26 (m, 2H), 1,35-1,07 (m, 6H).

## Schritt F



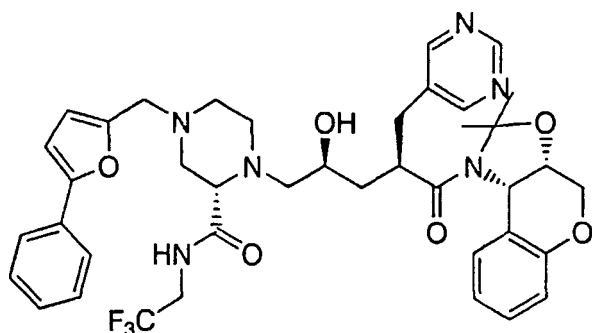
**[0433]** Zu dem in Schritt E hergestellten Zwischenprodukt (142 mg, 0,375 mmol) in Ethylacetat (6 ml) bei 0°C wurden 0,5 M wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (6 ml) und N-Iodsuccinimid (177 mg, 0,788 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 14 Stunden wurde die Mischung in wässrige Natriumsulfitlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde in Ethylacetat (5 ml) gelöst und mit Natriummethoxid in Methanol (25 Gew.-%, 0,136 ml, 0,596 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Titelprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 4:1): 9,17 (s, 0,8H, R1), 9,11 (s, 0,2H, R2), 8,72 (s, 1,6H, R1), 8,63 (s, 0,4H, R2), 7,69 (d, J = 8,24 Hz, 0,2H, R2), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1,2H), 6,62-6,56 (m, 0,8H, R1), 6,36 (d, J = 7,84, 0,8H, R1), 5,85 (d, J = 5,55 Hz, 0,2H, R2), 5,34 (d, J = 4,67 Hz, 0,8H, R1), 4,44-4,04 (m, 3H), 3,40-3,36 (m, 1,6H), 3,15-2,68 (m, 4H), 2,55-2,20 (m, 2,4H), 1,50-1,22 (m, 6H).

## Schritt G



**[0434]** Das wie in Beispiel 12, Schritt A, hergestellte Zwischenprodukt (500 mg, 1,32 mmol) wurde mit 30% TFA/Methylenchlorid (20 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt. 1 N NaOH wurde zugegeben, um den pH auf 14 einzustellen, gefolgt von der dreimaligen Extraktion mit Chloroform. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt (469 mg, 1,59 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde zu dem in Beispiel 23, Schritt G, hergestellten Zwischenprodukt (273 mg, 1,59 mmol) zugegeben, gefolgt von Natriumtriaceoxyborhydrid (505 mg, 2,38 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Zwischenprodukt (408 mg, 0,904 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (169 mg, 1,08 mmol) versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (52 mg, 0,045 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in 1 N NaOH gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 8% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,77 (br. s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,58 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,02 Hz, 1H), 3,98-3,71 (m, 4H), 3,64 (d, J = 9,68 Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,62-2,46 (m, 3H).

## Schritt H



**[0435]** Das in Schritt G hergestellte Zwischenprodukt (98 mg, 0,266 mmol) und das in Schritt F hergestellte Zwischenprodukt (105 mg, 0,266 mmol) in Methanol (4 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:24 Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 4:1): 9,21 (br. s, NH, 1H), 9,14 (s, 0,8H, R1), 9,09 (s, 0,2H, R2), 8,70 (s, 1,6H, R1), 8,61 (s, 0,4H, R2), 7,61 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1,2H), 6,66-6,58 (m, 2H), 6,52-6,49 (m, 0,8H, R1), 6,31-6,28 (m, 1H), 5,88 (d, 0,2H, R2), 5,68 (d, J = 4,61 Hz, 0,8H, R1), 4,44-4,07 (m, 5H), 3,78-2,40 (m, 21H), 1,81-1,71 (m, 1,6H, R1), 1,68 (s, 2,4H, R1), 1,60-1,55 (m, 0,4H, R2), 1,47 (s, 0,6H, R2), 1,34 (s, 0,6H, R2), 1,24 (s, 2,4H, R1).

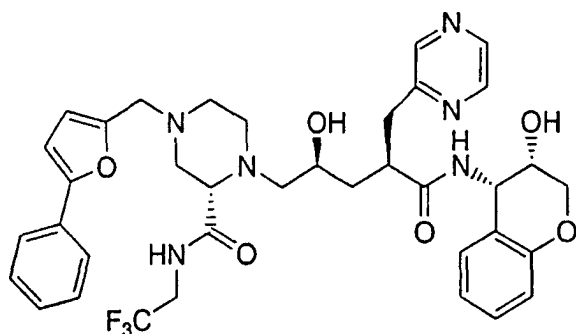
## Schritt I

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(5-pyrimidinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

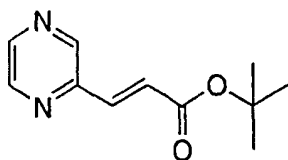
**[0436]** Zu einer Lösung des in Schritt H erhaltenen Zwischenprodukts (92 mg, 0,123 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 1M HCl in Ethylether (2,5 ml, 2,46 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Rühren über Nacht wurde die Mischung durch 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 4% 2 M Ammoniak in Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9,15 (br. s, NH, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,27 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,77-3,69 (m, 3H), 3,57-3,31 (m, 4H), 3,01-2,04 (m, 10H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 723.

## BEISPIEL 69

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(2-pyrazinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

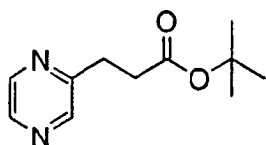


## Schritt A



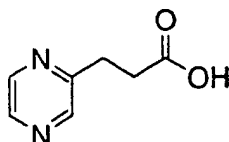
**[0437]** Zu einer Lösung von Chlorpyrazin (0,78 ml, 8,73 mmol), t-Butylacrylat (6,4 ml, 43,6 mmol) und Triethylamin (6,1 ml, 43,6 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) wurden Palladiumacetat (98 mg, 0,436 mmol) und 2-(Di-t-butylphosphino)biphenyl (260 mg, 0,873 mmol) zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und auf 120°C erhitzt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:17 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,68 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,60 (d, J = 15 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 15 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

## Schritt B



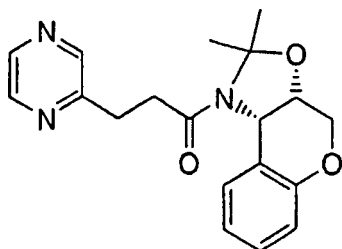
**[0438]** Zu dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (518 mg, 2,51 mmol) und Triethylamin (0,71 ml, 5,10 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (95 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffballon gerührt und der Reaktionsverlauf durch HPLC verfolgt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

## Schritt C



**[0439]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (430 mg, 2,07 mmol) wurde Trifluoressigsäure (20 ml) zugegeben und die Reaktion eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,74 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 3,28 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,40 (s, 9H).

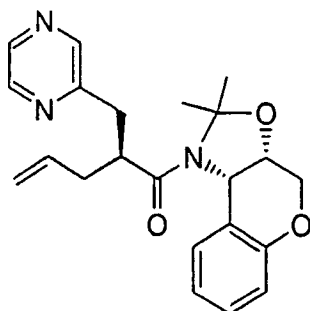
## Schritt D



**[0440]** Zu dem in Schritt C erhaltenen Zwischenprodukt (312 mg, 2,05 mmol) in Methylchlorid (10 ml) wurden wie in Beispiel 1, Schritt L, hergestelltes Aminochromanol (409 mg, 2,05 mmol), EDC (392 mg, 2,05 mmol), HOBt (277 mg, 2,05 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1,19 ml, 6,83 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Salzlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfrei-

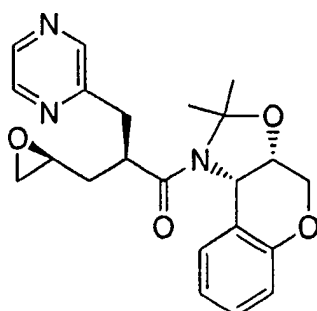
em Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt in Methylenchlorid (30 ml) wurde mit 2-Methoxypropen (0,8 ml, 8,33 mmol) und Camphersulfonsäure (350 mg, 1,51 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die rohe Reaktionsmischung in 1 N NaOH gegossen und das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 3:2): 8,59-8,39 (m, 3H), 7,40 (m, 0,4H, R2), 7,30 (m, 0,6H, R1), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,94-6,78 (m, 2H), 5,79 (m, 0,4H, R2), 5,18 (m, 0,6H, R1), 4,48-4,05 (m, 3H), 3,36-3,20 (m, 4H), 1,72 (s, 1,2H, R2), 1,56 (s, 1,8H, R1), 1,39 (s, 1,2H, R2), 1,28 (s, 1,8H, R1).

## Schritt E



**[0441]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (622 mg, 1,83 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (20 ml) bei  $-25^\circ\text{C}$  wurde Allylbromid (0,174 ml, 2,02 mmol) zugegeben, gefolgt von 1,0 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in THF (2,02 ml, 2,02 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit Wasser gequencht und auf Raumtemperatur erwärmt. Die rohe Reaktionsmischung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 7:3): 8,60-8,42 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,98-6,68 (m, 3H), 5,95-5,62 (m, 1,3H), 5,20-4,99 (m, 2,7H), 4,48-4,06 (m, 3H), 3,75-3,64 (m, 0,7H), 3,50-3,18 (m, 1,3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,52-2,20 (m, 2H), 1,65-1,20 (m, 6H).

## Schritt F

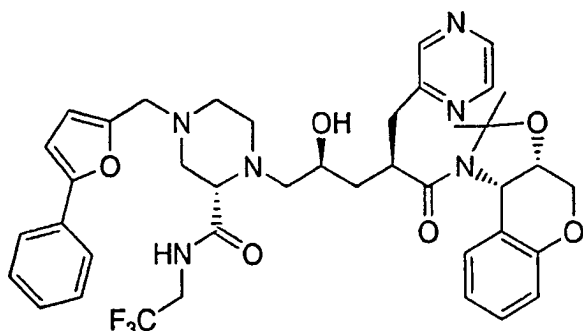


**[0442]** Zu dem in Schritt E hergestellten Zwischenprodukt (53 mg, 0,14 mmol) in Ethylacetat (2 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurden eine 0,5 M wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (2 ml) und N-Iodsuccinimid (95 mg, 0,421 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und verfolgte den Reaktionsverlauf durch HPLC. Nach 2,5 Stunden wurde die Reaktionsmischung in wässrige Natriumsulfatlösung gegossen und das Produkt mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde in Ethylacetat (2,5 ml) gelöst und mit Natriummethoxid in Methanol (25 Gew.-%, 0,073 ml, 0,32 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf



Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 2:1): 8,58-8,43 (m, 3H), 7,26 (m, 0,3H, R2), 7,16-7,11 (m, 0,7H, R1), 7,00-6,73 (m, 3H), 5,85 (d,  $J = 5,50$  Hz, 0,3H, R2), 5,40 (d,  $J = 4,67$  Hz, 0,7H, R1), 4,50-4,04 (m, 3H), 3,82-2,18 (m, 8H), 1,74 (s, 2H, R2), 1,60 (s, 1H, R2), 1,52 (s, 1H, R2), 1,30 (s, 2H, R1).

## Schritt G



**[0443]** Das in Schritt F hergestellte Zwischenprodukt (90 mg, 0,244 mmol) und das in Beispiel 68, Schritt G, hergestellte Zwischenprodukt (150 mg, 0,38 mmol) in Methanol (4 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 2% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 3:1): 9,15 (br. s, NH, 0,75H, R1), 9,08 (br. s, NH, 0,25H, R2), 8,54 (s, 1,5H, R1), 8,52 (s, 0,5H, R2), 8,46 (s, 0,75H, R1), 8,41 (s, 0,25H, R2), 7,60 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,90 (d, 0,25H), 5,75 (d, 0,75H), 4,48-4,05 (m, 3H), 3,90-2,85 (m, 11H), 2,68-2,30 (m, 6H), 1,80-1,22 (m, 8H).

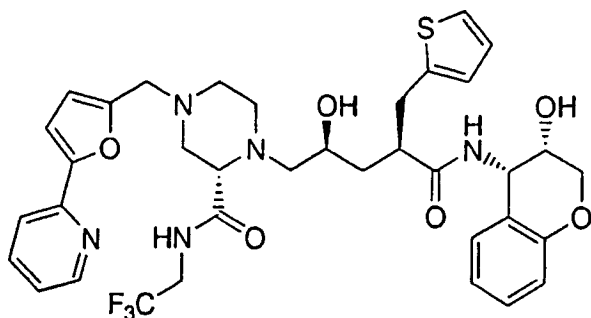
## Schritt H

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(2-pyrazinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

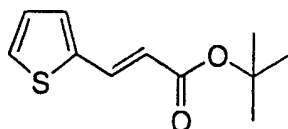
**[0444]** Zu einer Lösung des in Schritt G erhaltenen Zwischenprodukts (20 mg, 0,026 mmol) in Methanol (1 ml) wurde 1 M HCl in Ethylether (0,52 ml, 0,52 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch HPLC verfolgt. Nach 7 Stunden wurde die Mischung mit 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Mischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 6% Methanol/Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,15 (br. s, NH, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,20-2,36 (m, 20H), 1,86 (m, 1H), 1,52 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 723.

## BEISPIEL 70

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(2-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

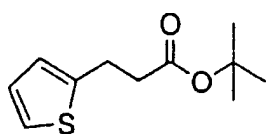


## Schritt A



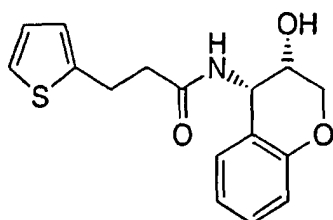
**[0445]** Zu einer Lösung von 2-Bromthiophen (0,59 ml, 6,13 mmol), t-Butylacrylat (2,69 ml, 18,4 mmol) und Triethylamin (4,27 ml, 30,7 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (15 ml) wurden Palladiumacetat (137,7 mg, 0,613 mmol) und Tritolylphosphin (373,3 mg, 1,23 mmol) zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und auf 100°C erhitzt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Salzlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,58 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

## Schritt B



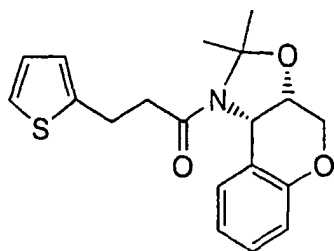
**[0446]** Zu dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (11,9 g, 56,1 mmol) in Ethanol (400 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (2,5 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffballon gerührt und der Reaktionsverlauf durch NMR nach einer Mini-Aufarbeitung verfolgt. Nach 14 Stunden konnte eine 40%ige Umwandlung von Ausgangsmaterial beobachtet werden. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Material wurde mit Pd/C (2,5 g) in Ethanol unter einem Wasserstoffballon erneut behandelt. Nach 5 Stunden wurde eine weitere Portion Pd/C (1 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,12 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,40 (s, 9H).

## Schritt C



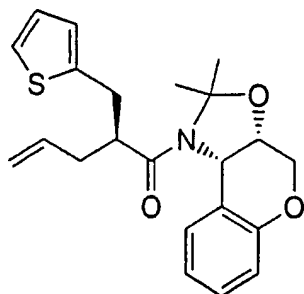
**[0447]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (6 g, 38,3 mmol) wurde Trifluoressigsäure (100 ml) zugegeben und die Reaktion 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Produkt in Methylenchlorid (100 ml) wurde mit Aminochromanol (6,77 g, 33,9 mmol), das wie in Beispiel 1, Schritt L, beschrieben hergestellt wurde, EDC (7,02 g, 36,7 mmol), HOBt (4,97 mg, 36,7 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (19,7 ml, 113,0 mmol) versetzt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 75% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,17 (m, 2H), 6,98-6,80 (m, 5H), 5,97 (br. s, NH, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 2H).

## Schritt D



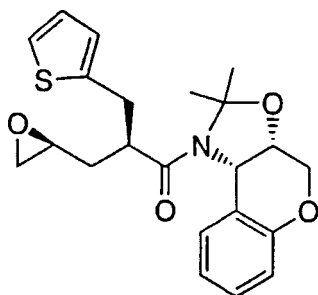
**[0448]** Zu dem in Schritt C erhaltenen Zwischenprodukt (8,6 g, 28,4 mmol) in Methylenchlorid (400 ml) wurden 2-Methoxypropen (13,6 ml, 141,8 mmol) und Camphersulfonsäure (658 mg, 2,84 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer halben Stunde wurde die rohe Reaktionsmischung in 1 N wässrige Natriumhydroxidlösung gegossen und das Produkt drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 30% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,17-7,06 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 4H), 4,96 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

## Schritt E



**[0449]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (4,09 g, 11,9 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) bei -25°C wurde Allylbromid (1,24 ml, 14,3 mmol) zugegeben, gefolgt von 1,0 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in THF (14,3 ml, 14,3 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei -25°C gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion mit Wasser gequenchet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die rohe Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:4 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 3:1): 7,70 (m, 0,25H, R2), 7,22-6,78 (m, 5,25H), 6,59 (t, 0,75H, R1), 6,38 (d, 0,75H, R1), 5,92-5,65 (m, 1,25H), 5,24-4,98 (m, 2,75H), 4,48-4,08 (m, 3H), 3,56-3,58 (m, 0,75H), 3,38-3,18 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,83 (m, 0,25H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,72 (s, 2,25H, R1), 1,38 (s, 0,75H, R2), 1,35 (s, 0,75H, R2), 1,30 (s, 2,25H, R1).

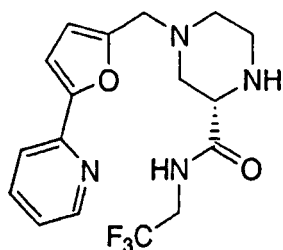
## Schritt F



**[0450]** Zu dem in Schritt E hergestellten Zwischenprodukt (3,72 g, 9,72 mmol) in Ethylacetat (150 ml) bei 0°C wurden 0,5 M wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) und N-Iodsuccinimid (4,59 g, 20,4 mmol) zu-

gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und verfolgte den Reaktionsverlauf durch HPLC. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionsmischung in wässrige Natriumsulfatlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde in Ethylacetat (130 ml) gelöst und mit Natriummethoxid in Methanol (25 Gew.-%, 3,3 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 50% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 3:1): 7,78 (m, 0,25H, R2), 7,21-6,81 (m, 5,25H), 6,65 (t, 0,75H, R1), 6,50 (d, 0,75H, R1), 5,90 (d, J = 5,50 Hz, 0,25H, R2), 5,39 (d, J = 4,5 Hz, 0,75H, R1), 4,47-4,09 (m, 3H), 3,622-3,56 (m, 0,75H, R1), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,15-2,86 (m, 3H), 2,76-2,17 (m, 3H), 1,76-1,32 (m, 6H).

## Schritt G



**[0451]** Das wie in Beispiel 68, Schritt H, hergestellte Zwischenprodukt (4 g, 10,6 mmol) wurde mit 30% TFA/Methylenchlorid (200 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt. Anschließend wurde 1 N NaOH zugegeben, um den pH auf 14 einzustellen, gefolgt von der dreimaligen Extraktion mit Chloroform. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt (2,69 g, 9,12 mmol) in Dichlorethan (50 ml) wurde zu dem in Beispiel 49, Schritt B, hergestellten Zwischenprodukt (1,58 g, 9,12 mmol) zugegeben, gefolgt von Natriumtriacetoxyborhydrid (2,90 g, 13,7 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Zwischenprodukt (3,04 g, 6,71 mmol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (1,26 g, 8,06 mmol) versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (388 mg, 0,336 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in 1 N NaOH gegossen und Methylenchlorid drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,58 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, J = 3,33 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 4,05-3,64 (m, 5H), 3,52 (br. s, NH, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,66-2,44 (m, 3H).

## Schritt H

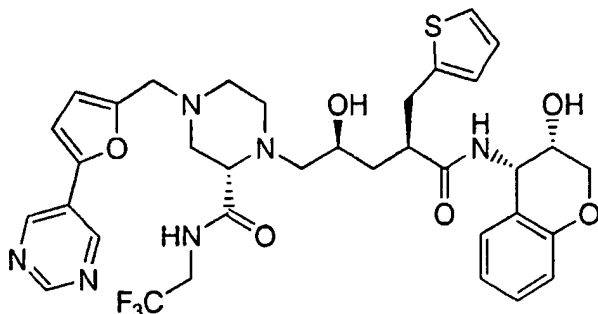
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(2-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0452]** Das in Schritt F hergestellte Zwischenprodukt (867 mg, 2,17 mmol) und das in Schritt G hergestellte Zwischenprodukt (800 mg, 2,17 mmol) in Methanol (15 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Produkt (1,33 g, 1,77 mmol) in Methanol (70 ml) wurde mit 1 N HCl in Ethylether (26 ml, 26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch HPLC verfolgt. Nach 10 Stunden wurde die Mischung durch Ammoniumhydroxid in Methanol neutralisiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 4% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9,15 (br. s, NH, 1H), 8,60 (m, 1H),

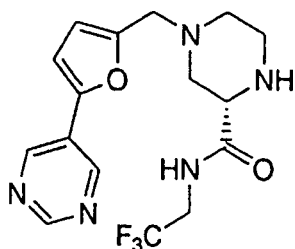
7,75-7,60 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 4H), 6,99-6,79 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,18-3,77 (m, 8H), 3,39-3,18 (m, 2H), 3,05-2,42 (m, 10H), 1,91-1,51 (m, 2H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 728.

## BEISPIEL 71

( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(5-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0453]** Das wie in Beispiel 68, Schritt, hergestellte Zwischenprodukt (3 g, 7,95 mmol) wurde mit 30% TFA/Methylenchlorid (150 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt. 1 N NaOH wurde zugegeben, um den pH-Wert auf 14 einzustellen, gefolgt von der dreimaligen Extraktion mit Chloroform. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Zu dem resultierenden Produkt (1,95 g, 6,61 mmol) in Dichlorethan (25 ml) wurde das wie in Beispiel 16, Schritt B, hergestellte Zwischenprodukt (1,15 g, 6,61 mmol) zugegeben, gefolgt von Triethylamin (1,84 ml, 13,2 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (2,10 g, 9,91 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Zwischenprodukt (328 mg, 6,71 mmol) in Methylenchlorid (80 ml) wurde mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (136 g, 0,87 mmol) versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (42 mg, 0,036 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in 1 N NaOH gegossen und mit Methylenchlorid drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 10% Methanol/Ethylacetat mit 0,1% Ammoniumhydroxid als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 7,62 (br. s NH, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,68-2,38 (m, 3H).

## Schritt B

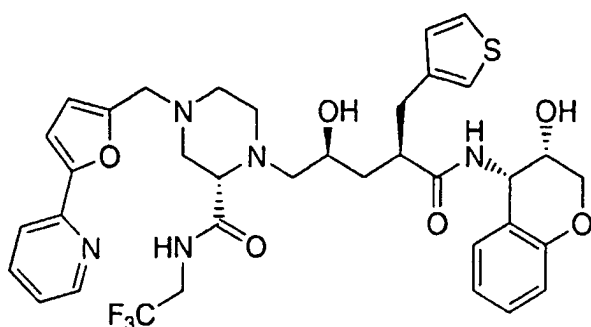
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(5-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0454]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (187 mg, 0,51 mmol) und das in Beispiel 70, Schritt G, hergestellte Zwischenprodukt (202 mg, 0,51 mmol) in Methanol (3,5 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Produkt (156 g, 0,20 mmol) in Methanol (8 ml) bei 0°C wurde mit 1 M HCl in Ethylether (3,0 ml, 3,0 mmol) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und verfolgte den Reaktions-

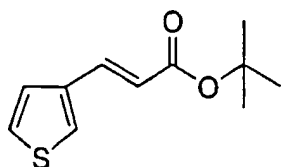
verläuft durch HPLC. Nach 14 Stunden wurde die Mischung mit Ammoniumhydroxid in Methanol neutralisiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Chloroform extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 8% Methanol/Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,92 (br. s, NH, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,94-6,78 (m, 4H), 6,40 (d,  $J = 3,36$  Hz, 1H), 6,22 (d,  $J = 8,02$  Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 4H), 3,35-3,17 (m, 2H), 3,05-2,42 (m, 10H), 1,92-1,52 (m, 2H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 729.

## BEISPIEL 72

( $\alpha\text{S}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(3-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

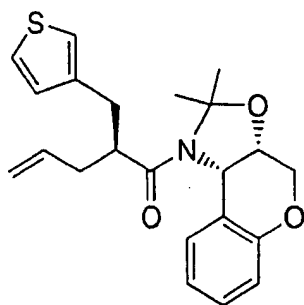


## Schritt A



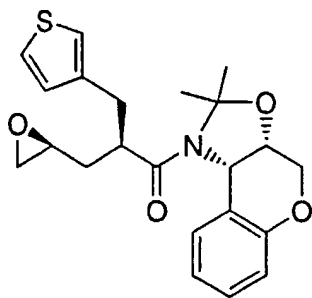
**[0455]** Zu einer Lösung von 3-Bromthiophen (0,58 ml, 6,13 mmol), t-Butylacrylat (2,70 ml, 18,4 mmol) und Triethylamin (4,27 ml, 30,7 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (15 ml) wurden Palladiumacetat (137,7 mg, 0,613 mmol) und Tritolylphosphin (373,3 mg, 1,23 mmol) zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und auf 100°C erhitzt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Salzlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7,57 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,20 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

## Schritt B



**[0456]** Dieses Zwischenprodukt wurde durch das gleiche Verfahren wie in Beispiel 70 beschrieben hergestellt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis von 3:1): 7,72 (m, 0,25H, R2), 7,32-6,78 (m, 5,25H), 6,62 (t, 0,75H, R1), 6,36 (d, 0,75H, R1), 5,94-5,65 (m, 1,25H), 5,20-4,99 (m, 2,75H), 4,45-4,06 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,72 (s, 2,25H, R1), 1,36 (s, 0,75H, R2), 1,27 (s, 2,25H, R1), 1,5 (s, 0,75H, R2).

## Schritt C



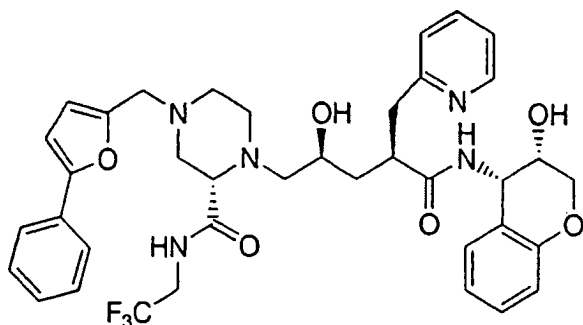
**[0457]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (2,35 g, 6,12 mmol) in Ethylacetat (94 ml) bei 0°C wurden 0,5 M wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (94 ml) und N-Iodsuccinimid (2,89 mg, 12,8 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung allmählich auf Raumtemperatur erwärmen und verfolgte den Reaktionsverlauf durch HPLC. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionsmischung in wässrige Natriumsulfatlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende Produkt wurde in Ethylacetat (90 ml) gelöst und mit Natriummethoxid in Methanol (25 Gew.-%, 2 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die Mischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Titelprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 50% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 3:1): 7,78 (m, 0,25H, R2), 7,34-6,80 (m, 5,25H), 6,67 (t, 0,75H, R1), 6,46 (d, 0,75H, R1), 5,88 (d, 0,25H, R2), 5,38 (d, 0,75H, R1), 4,48-4,09 (m, 3H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,19-2,46 (m, 5H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,76-2,17 (m, 3H), 1,77 (s, 2,25H, R1), 1,46 (s, 0,75H, R2), 1,39 (s, 0,75H, R2), 1,32 (s, 2,25H, R1).

## Schritt D

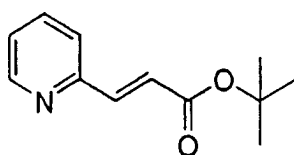
(αS,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-α-(3-thienylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0458]** Das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (548 mg, 1,37 mmol) und das wie in Beispiel 70, Schritt G, hergestellte Zwischenprodukt (506 mg, 1,37 mmol) in Methanol (8 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Produkt (950 g, 1,26 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit 1 M HCl in Ethylacetat (18,5 ml, 18,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch HPLC verfolgt. Nach 9 Stunden wurde die Mischung mit Ammoniumhydroxid in Methanol neutralisiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 8% Methanol/Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,17 (br. s, NH, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21-6,81 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 6,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,20-3,58 (m, 9H), 3,35 (m, 1H), 3,07-2,41 (m, 10H), 1,86 (m, 1H), 1,56 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 728.

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(2-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

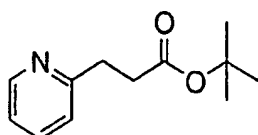


Schritt A



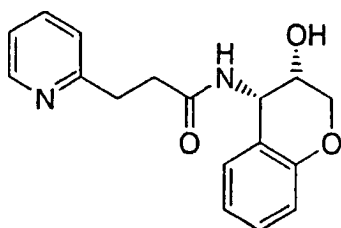
**[0459]** Zu einer Lösung von 2-Brompyridin (0,60 ml, 6,33 mmol), t-Butylacrylat (4,6 ml, 31,6 mmol) und Triethylamin (4,4 ml, 31,6 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) wurden Palladiumacetat (71 mg, 0,316 mmol) und 2-(Di-t-butylphosphino)biphenyl (189 mg, 0,633 mmol) zugegeben. Der Kolben wurde verschlossen und auf 120°C erhitzt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 15% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8,62 (d,  $J = 4,76$  Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 15,81$ , 1H), 7,41 (d,  $J = 7,82$  Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,81 (d,  $J = 15,72$  Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

Schritt B



**[0460]** Zu dem in Schritt A hergestellten Zwischenprodukt (5,52 g, 26,6 mmol) und Triethylamin (7 ml) in Ethanol (250 ml) wurde 10% Palladium auf Kohle (1 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffballon gerührt und der Reaktionsverlauf durch HPLC verfolgt. Nach 4 Stunden wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8,72 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

Schritt C

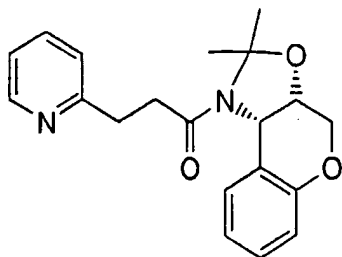


**[0461]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (4,0 g, 26,6 mmol) wurde Trifluoressigsäure (200 ml) zugegeben und die Reaktion eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungs-



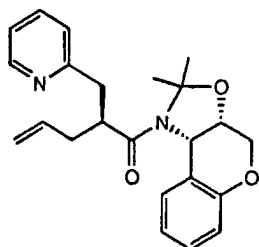
mittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Produkt in Methylenchlorid (100 ml) wurde mit Amino-chromanol (6,4 g, 26,7 mmol), das wie in Beispiel 1, Schritt L, hergestellt wurde, EDC (6,63 g, 34,7 mmol), HOBt (4,68 g, 34,7 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (18 ml, 106,7 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag aus der Titelverbindung. Das ausgefallene Produkt wurde durch Filtration gesammelt. Das Filtrat, das auch Produkt enthielt, wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8,20 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 6,90-6,80 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,78 (t, 2H).

## Schritt D



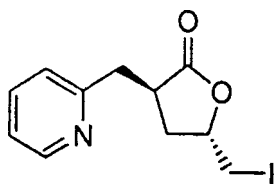
**[0462]** Zu dem in Schritt C hergestellten Zwischenprodukt (6,9 g, 23,1 mmol) in Methylenchlorid (400 ml) wurden 2-Methoxypropen (11,1 ml, 115,6 mmol) und Camphersulfonsäure (10,8 g, 46,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer halben Stunde wurde die rohe Reaktionsmischung in 1 N NaOH gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 2:1): 8,52 (m, 0,67H, R1), 8,25 (m, 0,37H, R2), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 0,37H, R2), 7,06 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 5,80 (m, 0,37H), 5,20 (m, 0,67H), 4,25-4,15 (m, 3H), 4,18 (m, 1H), 3,30-2,88 (m, 4H), 1,70 (s, 1H, R2), 1,52 (s, 2H, R1), 1,38 (m, 1H, R1), 1,26 (s, 2H, R2).

## Schritt E



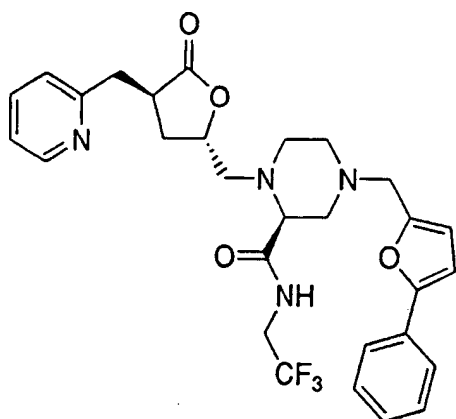
**[0463]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (3,74 g, 11,1 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) bei  $-25^\circ\text{C}$  wurde Allylbromid (1,15 ml, 13,3 mmol) zugegeben, gefolgt von 1,0 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in THF (13,3 ml, 13,3 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer halben Stunde wurde die Reaktion mit Wasser gequench und auf Raumtemperatur erwärmt. Die rohe Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 2:1): 8,65 (d, 0,67H, R1), 8,53 (d, 0,37H, R2), 7,73-7,59 (m, 1,37H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,92-6,60 (m, 2,67H), 5,97-5,70 (m, 1,37H), 5,23-5,00 (m, 2,67H), 4,48-4,07 (m, 4H), 3,68 (m, 0,67H), 3,50-3,20 (m, 1,3H), 3,02 (m, 1H), 2,52-2,23 (m, 2H), 1,70 (s, 2H, R1), 1,24 (s, 1H, R2), 1,22 (s, 1H, R2), 1,20 (s, 2H).

## Schritt F



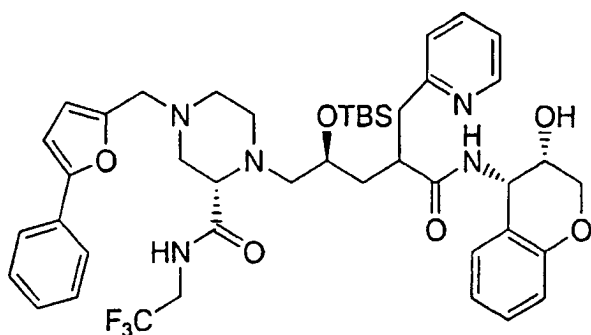
**[0464]** Zu dem in Schritt E hergestellten Zwischenprodukt (3,4 g, 9,0 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) und Wasser (50 ml) bei 0°C wurden Iod (9,1 g, 35,9 mmol) und Methansulfonsäure (1,16 ml, 17,9 mmol) zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 14 Stunden wurde die Reaktion in wässrige Natriumsulfitlösung gegossen und drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das rohe Titelprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 60% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,54 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 4H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 2H).

## Schritt G



**[0465]** Zu dem in Schritt F hergestellten Zwischenprodukt (686 mg, 2,16 mmol) und dem wie in Beispiel 68, Schritt G, hergestellten Zwischenprodukt (1,2 g, 3,25 mmol) in DMF (8 ml) wurde N,N-Diisopropylethylamin (0,57 ml, 3,25 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 36 Stunden auf 75°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 2% Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,51 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,57 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,68-3,21 (m, 7H), 3,00-2,51 (m, 9H), 2,12-2,04 (m, 2H).

## Schritt H



**[0466]** Zu einer Lösung aus dem in Schritt G erhaltenen Zwischenprodukt (530 mg, 1,00 mmol) in DME (20 ml) wurde wässrige 1 M LiOH-Lösung (1,20 ml, 1,20 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei

Raumtemperatur gerührt. Nach 14 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Zwischenprodukt in Ethylacetat (20 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0,868 ml, 4,99 mmol) versetzt, gefolgt von TBSOTf (0,802 ml, 3,50 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC verfolgt. Nach einer Stunde wurde die rohe Reaktionsmischung mit Kieselgel (2 g) im Vakuum eingengt und durch eine Flashchromatographiesäule mit Ethylacetat als Elutionsmittel geleitet. Anschließend wurde das resultierende Produkt in 1:1 THF/H<sub>2</sub>O-Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Zu dem resultierenden Zwischenprodukt in DMF (8 ml) wurden Aminochromanol, das wie in Beispiel 1, Schritt L, hergestellt wurde (165 mg, 1,08 mmol), EDC (281 mg, 1,47 mmol) und HOBt (199 mg, 1,47 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 Stunden wurde die Mischung in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,41 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 4H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,25-2,57 (m, 19H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,36 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 838.

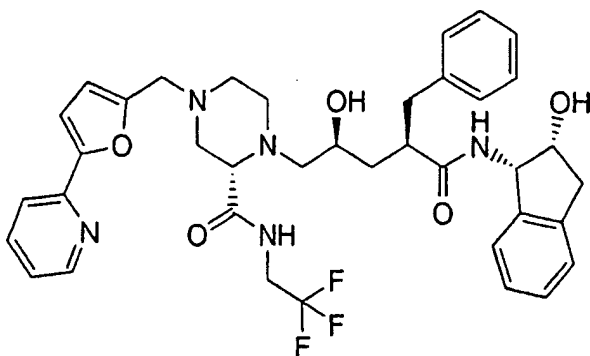
## Schritt I

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(2-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

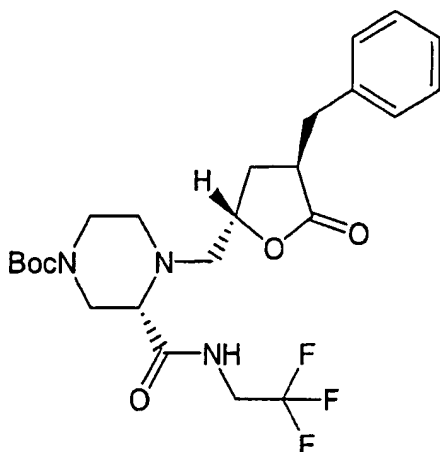
**[0467]** Zu dem in Schritt H hergestellten Zwischenprodukt (100 mg, 0,12 mmol) in THF (8 ml) wurde HF/Pyridin (0,36 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 Stunden wurde die Mischung in 1 N NaOH-Lösung gegossen und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 5% Methanol/Ethylacetat gereinigt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, Mischung aus Diastereomeren D1 und D2 im Verhältnis 3:2): 9,21 (br. s, NH, 0,4H, D2), 9,15 (br. s, NH, 0,6H, D1), 8,53 (d, 0,4H, D2), 8,45 (d, 0,6H, D1), 7,65 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 4H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 5,25 (m, 0,6H, D1), 5,08 (m, 0,4H, D2), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,84-2,40 (m, 17H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 722.

## BEISPIEL 74

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

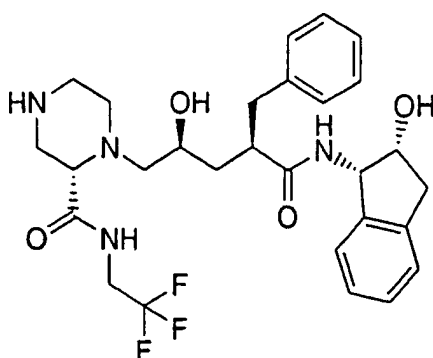


## Schritt A:



**[0468]** Zu einer gerührten Lösung des in Beispiel 12, Schritt B, hergestellten Piperazins (11,3 g, 33,4 mmol) in IPA (54 ml) wurde das wie in Beispiel 35, Schritt E, hergestellte Triflat (6,95 g, 22,3 mmol) zugegeben, gefolgt von DIEA (5,8 ml, 33,4 mmol). Die Reaktion wurde etwa 4,5 Stunden gealtert, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in EtOAc gegossen und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), der Filtration und dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Einsatz von Flashchromatographie (50% EtOAc/Hex) das erwünschte Lacton.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,45 (s, 9H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,52-2,68 (komplexes m, 2H), 2,79-2,95 (komplexes m, 2H), 3,03-3,21 (komplexes m, 5H), 3,65-3,82 (komplexes m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 6,95 (breites s, 1H), 7,18-7,37 (komplexes m, 5H).

## Schritt B:



**[0469]** Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung des Lactons aus dem obigen Schritt (9,98 g, 20,0 mmol) in wasserfreiem DME (110 ml) wurde tropfenweise eine wässrige Lösung von LiOH (23,0 ml, 22,0 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde nach dem Entfernen des Eisbades 3 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum bei nicht mehr als  $35^\circ\text{C}$  entfernt und der Rückstand aus Benzol und MeCN azeotrop destilliert, bis ein Schaum erhalten wurde. Dieser Feststoff wurde in trockenem DMF (55 ml) gelöst. Imidazol wurde zugegeben (27,2 g, 400 mmol) und die resultierende Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde TBMSI (30,1 g, 200 mmol) zu der Reaktion zugegeben, das Eisbad wurde entfernt, und man ließ die Mischung bei Umgebungstemperatur rühren. Nach 21 Stunden wurde die Mischung in EtOAc (700 ml) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 ml) gegossen. Nach dem Waschen mit verdünntem  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und Salzlösung, dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und der Filtration ergab das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum eine Mischung aus einfach und zweifach geschütztem Zwischenprodukt. Diese Ester/Säure-Mischung wurde in THF (200 ml)/ $\text{H}_2\text{O}$  (75 ml) gelöst und 1,5 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Toluol und MeCN azeotrop destilliert. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, um die Säure zu ergeben, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Zu einer gerührten Lösung von etwa 1,36 mmol des Säure-Zwischenprodukts in wasserfreiem NMP (25 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde DIEA (0,711 ml, 4,08 mmol) zugegeben. Anschließend wurden die folgenden Feststoffe der Reihe nach zugegeben, wobei die vollständige Auflösung des Feststoffs abgewartet wurde, bevor der nächste Feststoff zugegeben wurde: HOBt (414 mg, 3,06 mmol), cis-Aminoindanol (243 mg, 1,63 mmol) und HBTU (774 mg, 2,04 mmol). Man ließ die Lösung 2,75 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren. Die Reaktion wurde in EtOAc

gegossen, mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 40% EtOAc/Hexan) ergab die erwünschte Verbindung, die mit ~10% des unerwünschten Diastereomers verunreinigt war und die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

**[0470]** Das gekuppelte Zwischenprodukt wurde in wasserfreiem THF (4,6 ml) gelöst und mit TBAF (1,05 ml, 1,05 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf  $50^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach 16 Stunden wurde die Reaktion in EtOAc/ $\text{Et}_2\text{O}$  gegossen und mit verdünntem  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und Salzlösung gewaschen. An das Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), die Filtration und das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum schloss sich eine Biotage-Säulenchromatographie (40S, 85% EtOAc/Hexan) und dann eine Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/DCM) an, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde.

**[0471]** Zu der auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten gerührten Lösung dieses Boc-geschützten Zwischenprodukts in wasserfreiem DCM (2,8 ml) wurde TFA (1,2 ml) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 1,75 Stunden gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus DCM azeotrop destilliert. Dieser Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 20%igem  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 50%iger Salzlösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, um das erwünschte Amin als einen nicht ganz weißen Feststoff zu ergeben, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

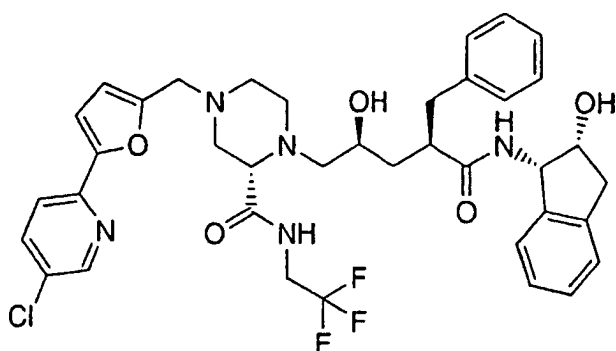
#### Schritt C

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0472]** Aus dem in Beispiel 49, Schritt B, erhaltenen Aldehyd (46,0 mg, 0,27 mmol), dem oben erhaltenen vorletzten Zwischenprodukt (100,0 mg, 0,18 mmol) und  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (57,0 mg, 0,27 mmol) in wasserfreiem DMF (1,5 ml) wurde durch Nacharbeiten des allgemeinen Verfahrens zur reduktiven Aminierung, wie es für Beispiel 53, Schritt E, beschrieben wurde, die erwünschte Verbindung erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,39 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32-2,45 (komplexes m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,87 (komplexes m, 4H), 2,95-3,11 (komplexes m, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (komplexes m, 2H), 3,90-3,99 (komplexes m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,11-7,28 (komplexes m, 9H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (scheinbares td,  $J = 1,6, 7,5$  Hz, 1H), 8,49 (scheinbares d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum:  $m/e$  706,5 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ , 706,3).

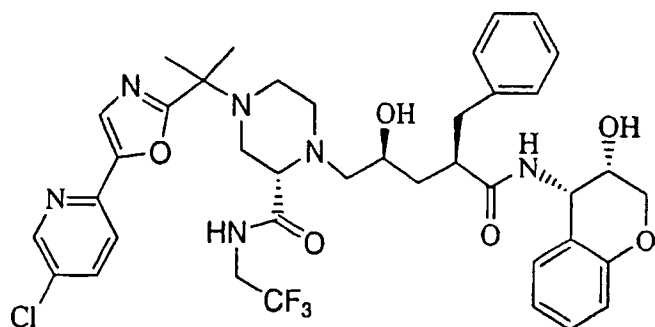
#### BEISPIEL 75

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

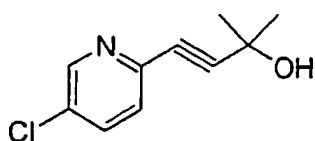


**[0473]** Aus einer Lösung des aus Beispiel 50, Schritt C, erhaltenen Aldehyds (59 mg, 0,285 mmol), dem vorletzten Zwischenprodukt aus Beispiel 74, Schritt A, (103 mg, 0,19 mmol) und  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (60 mg, 0,285 mmol) in wasserfreiem DMF (1,2 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens aus Beispiel 46, Schritt F, nach der Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (von 3% auf 3,5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Gradientenelution) die Titelverbindung als ein weißer Feststoff erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,39 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32-2,45 (komplexes m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,87 (komplexes m, 4H), 2,95-3,11 (komplexes m, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (komplexes m, 2H), 3,90-3,99 (komplexes m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,11-7,28 (komplexes m, 9H), 7,74 (dd,  $J = 0,6, 8,6$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 2,4, 8,6$  Hz, 1H), 8,49 (m, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum:  $m/e$  741,0 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5$ , 740,3).

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

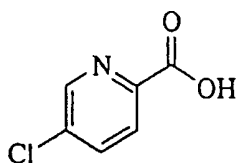


Schritt A



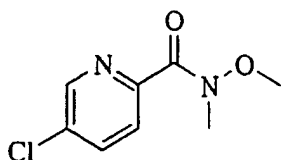
**[0474]** Zu einer Lösung von 2,5-Dichlorpyridin (125 g, 845 mmol) und 2-Methyl-3-buten-2-ol (107 ml, 1,1 mmol) in Diethylamin (350 mmol, 3,4 mol) in einem 1-l-3-Hals-Rundkolben wurden Kupferiodid (125 mg, 0,63 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,75 g, 2,5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde sie filtriert. Der Feststoff wurde zwei Mal mit Diethylamin (jeweils mit 100 ml) gewaschen und verworfen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereint und eingengt, um einen dunkelbraunen Rückstand zu ergeben, der sich beim Stehen verfestigte. Dieses Rohprodukt wurde in Toluol (1 l) gelöst und 3 Mal mit Wasser (jeweils mit 500 ml) gewaschen. Anschließend wurden Wasser (500 ml), Tetrabutylammoniumbromid (1,2 g) und Natriumcyanid (12 g) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sie wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um die Titelverbindung als ein braunes Öl zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  8,54 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 6H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 196,1.

Schritt B



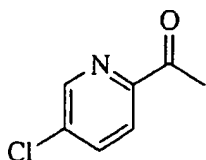
**[0475]** Das Acetylen aus dem vorherigen Schritt (150 g, 767 mmol) wurde in einem 4-l-3-Hals-Rundkolben mit einem mechanischen Rührer in 2,5 ml Wasser gelöst. Es wurde auf 75°C erwärmt, und ein Heißwasserbad wurde verwendet, um die Reaktionslösung bei 70–80°C zu halten. Kaliumpermanganat (400 g, 2,53 mol) wurde in kleinen Portionen zugegeben, um die Reaktionsmischung unter 80°C zu halten. Die Zugabe dauerte 1,5 Stunden, und die HPLC zeigte, dass das Acetylen nach der Zugabe verbraucht war. Die Reaktionsmischung wurde filtriert. Der Feststoff wurde mit siedendem Wasser zwei Mal (jeweils mit 100 ml) gewaschen und verworfen. Die mit den Waschlösungen vereinte wässrige Schicht wurde bei 80°C auf etwa 1 Liter eingengt. Sie wurde erneut filtriert, um jegliches verbliebenes Mangandioxid zu entfernen. Das Filtrat wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit konzentriertem HCl bis pH = 3 versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt, um einen gelben Niederschlag zu bilden. Es wurde auf 0°C abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mehrere Male mit gekühltem Wasser gewaschen und unter Hochvakuum über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung als ein helles Pulver zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Hz):  $\delta$  8,66 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd,  $J$  = 2,4, 8,4 Hz, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 158,1.

## Schritt C



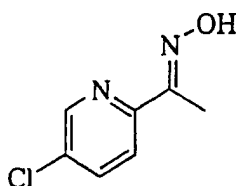
**[0476]** Zu einer Lösung der Carbonsäure aus dem vorherigen Schritt (60 g, 382 mmol) und 4-Methylmorpholin (84 ml, 764 mmol) in Methylenchlorid (1 l) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  wurde Isobutylchlorformiat (52 ml, 401 mmol) zugegeben. Sie wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$ – $10^{\circ}\text{C}$  1 Stunde gerührt. Anschließend wurde N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (41 g, 420 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 6 Stunden gerührt. Sie wurde in 1 Liter Wasser gegossen. Die organische Schicht wurde mit Wasser (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 2/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,78 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,66 (breites s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

## Schritt D



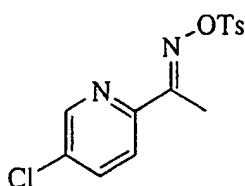
**[0477]** Zu einer Lösung des Amids aus dem vorherigen Schritt (33,1 g, 165 mmol) in wasserfreiem THF (300 ml) bei  $0^{\circ}\text{C}$  wurde Methylmagnesiumbromid (1,4 M Lösung, 355 ml, 497 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt und in 800 ml Eiswasser gegossen. Ethylacetat wurde zur Extraktion verwendet (3 Mal, jeweils mit 500 ml). Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  8,63 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 2,3, 8,4$  Hz, 1H), 2,72 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 156,1.

## Schritt E



**[0478]** Zu einer Suspension des aus dem vorherigen Schritt erhaltenen Acetylpyridins (30 g, 193 mmol) und Hydroxyamin-Hydrochlorid (16,1 g, 231 mmol) in Ethylalkohol (200 ml) wurde Natriumhydroxidpulver (10 g, 250 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden refluxiert, wonach die LCMS zeigte, dass das Ausgangsmaterial verbraucht war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser mehrere Male gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 Hz):  $\delta$  8,61–8,62 (m, 1H), 7,84–7,91 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

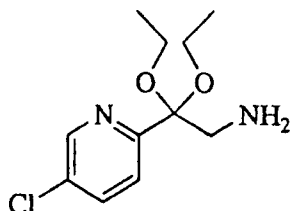
## Schritt F



**[0479]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (20 g, 117,2 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (28

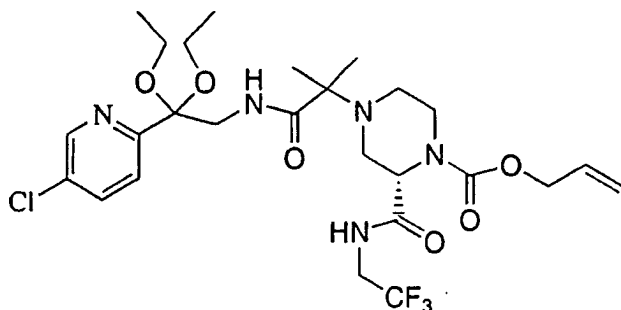
g, 146,5 mmol) in Pyridin (70 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um einen braunen Niederschlag zu bilden. 500 ml eisgekühltes Wasser wurde unter Rühren zugegeben. Der anfänglich gebildete braune Niederschlag löste sich auf und es bildete sich ein weißer Niederschlag. Dieser Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit eisgekühltem Wasser 4 Mal (jeweils mit 200 ml) gewaschen. Er wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  8,55 (dd,  $J = 0,8, 2,5$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,79 (dd,  $J = 0,6, 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$ , 2H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 325,0, 152,7.

## Schritt G



**[0480]** Zu einer Lösung von Kaliummethoxid (10,43 g, 121,1 mmol) in 30 ml wasserfreiem Ethanol bei  $0^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (38,16 g, 117,6 mmol) in Ethanol (500 ml) tropfenweise durch einen Tropftrichter zugegeben. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt, um einen weißen Niederschlag zu bilden. Es wurde mit 1 Liter wasserfreiem Ether verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit wasserfreiem Ether (100 ml) gewaschen. Durch das mit den Waschlösungen vereinigte Filtrat wurde 1 Stunde lang HCl-Gas geleitet, um eine trübe Lösung zu ergeben. Sie wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylchlorid (500 ml) und gesättigtem Natriumcarbonat (etwa 500 ml, um  $\text{pH} = 12$  zu ergeben) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingeeengt, um das Rohprodukt als einen dunkelroten Gummi zu ergeben, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 199,1.

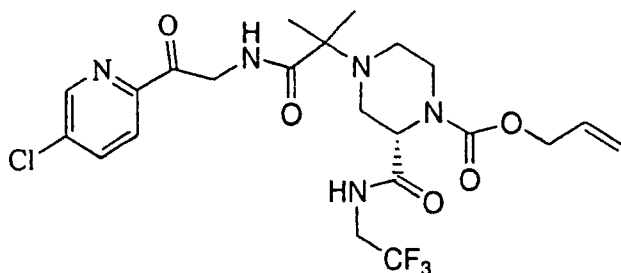
## Schritt H



**[0481]** Zu einer Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D, (1,5 g, 3,93 mmol) in DMF (10 ml) wurden O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (3,6 g, 9,44 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (1,3 g, 9,44 mmol) und Diisopropylethylamin (3,4 ml, 19,7 mmol) zugegeben. Es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (1,2 g, 4,72 mmol) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (400 ml) und Wasser (400 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/2 Hexanen/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  8,61 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 6,57 (breites s, 1H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,24-5,35 (m, 2H), 4,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H), 4,11-4,18 (m, 2H), 3,80-3,98 (m, 3H), 3,54-3,68 (m, 3H), 3,24-3,40 (m, 3H), 2,82 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 2,52 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 2,27 (dd,  $J = 4,0, 11,7$  Hz, 1H), 2,16 (dt,  $J = 4,0, 11,8$  Hz, 1H), 1,17-1,29 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

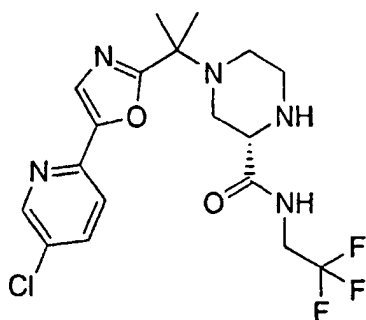


## Schritt I



**[0482]** Das Acetal aus dem vorherigen Schritt (2,1 g, 3,45 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und mit HCl (6 N, 10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 8 Stunden bei 50°C gerührt, wonach die DC zeigte, dass das Acetal verbraucht war. Sie wurde mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH = 12 versetzt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 2/1 Ethylacetat/Hexanen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Glas zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz): δ 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (breites s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,76 (breites s, 1H), 5,88-6,01 (m, 1H), 5,28-5,37 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 6,9, 20 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,6 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,00-4,26 (m, 3H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,25 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 3,5, 11,5 Hz, 1H), 2,33 (dt, J = 3,3, 11,7 Hz, 1H), 1,81 (breites s, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

## Schritt J



**[0483]** Das Ketoamid aus dem obigen Schritt (1,01 g, 1,89 mmol) wurde in 7 ml rauchender Schwefelsäure gelöst. Es wurde 15 Minuten bei 55°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es vorsichtig in Eiswasser (250 ml) gegossen. Während die wässrige Lösung gerührt wurde, wurde Kaliumhydroxid (Feststoff) langsam bis pH = 12 zugegeben. Sie wurde 3 Mal mit Ethylacetat (jeweils mit 200 ml) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz): δ 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (breites s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 3,92-4,20 (m, 2H), 3,56 (breites s, 1H), 2,84-2,99 (m, 3H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 432,3.

## Schritt K

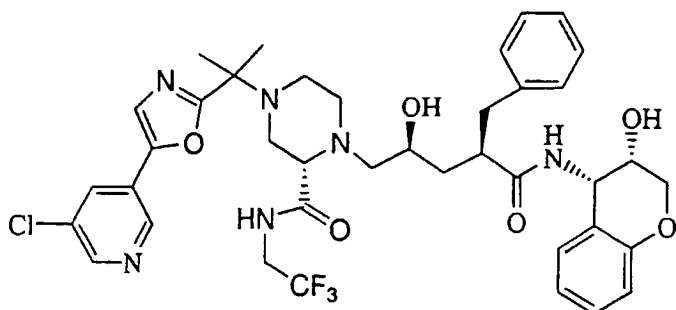
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0484]** Eine Lösung des Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (631 1,60 mmol) und dem Epoxid aus Beispiel 1, Schritt P, (693 mg, 1,60 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde 48 Stunden refluxiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/7 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (862 mg) (LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 825,6). Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (20 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. HCl (1 N in Ether, 3,2 ml) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 6 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und 1 N Kaliumhydroxid (15 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/7 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 Hz): δ 8,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 6H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,04-4,07 (m, 2H),

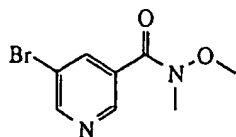
3,91-4,01 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 1H), 2,96-3,05 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 1H), 2,31-2,53 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 785,5.

## BEISPIEL 77

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

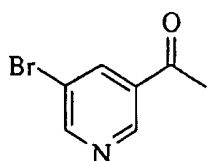


## Schritt A



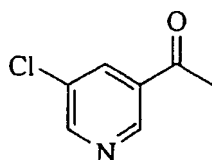
**[0485]** Zu einer Lösung von 5-Bromnicotinsäure (50 g, 247,5 mmol) und 4-Methylmorpholin (54,5 ml, 495 mmol) in Methylenchlorid (500 ml) bei  $-50^\circ\text{C}$  wurde Isobutylchlorformiat (32,1 ml, 247,5 mmol) zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei  $-20^\circ\text{C}$  bis  $-10^\circ\text{C}$  wurde N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (25,4 g, 260 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 6 Stunden gerührt. Sie wurde in 1 Liter Wasser gegossen. Die organische Schicht wurde mit Wasser (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/7 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

## Schritt B



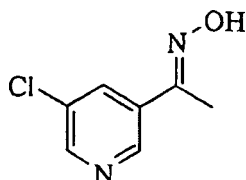
**[0486]** Zu einer Lösung des Weinreb-Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (67 g, 275 mmol) in wasserfreiem THF (500 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde Methylmagnesiumbromid (1,4 M Lösung, 590 ml, 824 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und in 800 ml Eiswasser gegossen. Ethylacetat wurde zur Extraktion (3 Mal, jeweils mit 600 ml) verwendet. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen flockigen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

## Schritt C



**[0487]** Eine Suspension des Brompyridins aus dem vorherigen Schritt (40 g, 200 mmol) und von Kupfer(I)chlorid (100 g, 1 mol) in DMF (500 ml) wurde 12 Stunden bei 110°C gerührt, wonach die LCMS zeigte, dass das Ausgangsmaterial verbraucht war. Sie wurde auf etwa 200 ml eingeeengt und zwischen Ethylacetat (1,5 l) und konzentriertem Ammoniumhydroxid (2 l) aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde 3 Mal mit Ethylacetat extrahiert (jeweils mit 500 ml). Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 156,1.

## Schritt D



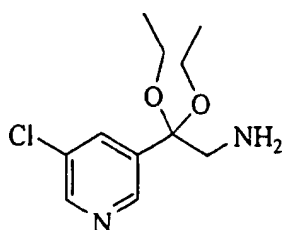
**[0488]** Zu einer Suspension des aus dem vorherigen Schritt erhaltenen Acetylpyridins (24 g, 154,3 mmol) und von Hydroxyamin-Hydrochlorid (16,1 g, 231 mmol) in Ethylalkohol (200 ml) wurde Natriumhydroxidpulver (9,3 g, 231 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden refluxiert, wonach die LCMS zeigte, dass das Ausgangsmaterial verbraucht war. Sie wurde filtriert. Der Feststoff wurde mit Ethanol (100 ml) gewaschen und verworfen. Das mit den Waschlösungen vereinte Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mehrere Male mit gekühltem Wasser gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 171,1.

## Schritt E



**[0489]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (25,67 g, 150,5 mmol) und von p-Toluolsulfonylchlorid (36 g, 188,1 mmol) in Pyridin (100 ml) wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um einen braunen Niederschlag zu bilden. Eisgekühltes Wasser (1 l) wurde unter Rühren zugegeben. Der zunächst gebildete braune Niederschlag löste sich auf und es bildete sich ein weißer Niederschlag. Es wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und mit eisgekühltem Wasser 4 Mal gewaschen (jeweils mit 200 ml). Er wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 432,3.

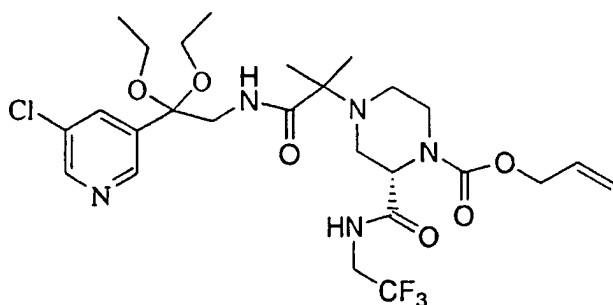
## Schritt F



**[0490]** Zu einer Lösung von Kaliummethoxid (12,1 g, 140 mmol) in 80 ml wasserfreiem Ethanol wurde eine Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (43,21 g, 133 mmol) in Ethanol (1 l) bei 0°C tropfenweise durch einen Tropftrichter zugegeben. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt, wobei ein weißer Niederschlag gebildet wurde. Es wurde mit 1 Liter wasserfreiem Ether verdünnt und filtriert. Der Feststoff wurde mit wasserfreiem Ether (100 ml) gewaschen. Durch das mit den Waschlösungen

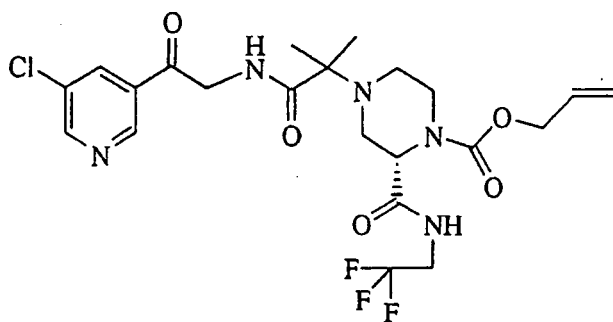
vereinte Filtrat wurde 1 Stunde HCl-Gas geleitet, wobei eine trübe Lösung erhalten wurde. Sie wurde eingengt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid (500 ml) und gesättigtem Natriumcarbonat (etwa 500 ml, um pH = 12 zu ergeben) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 5/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein leicht gelbliches Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,62 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 7,86 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 3,36-3,54 (m, 4H), 3,04 (s, 2H), 1,26 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 6H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 198,8.

## Schritt G



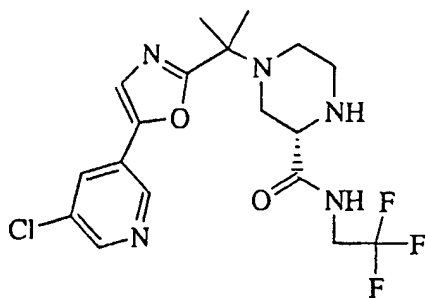
**[0491]** Zu einer Lösung der Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (1,8 g, 4,72 mmol) in DMF (10 ml) wurden O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (5,16 g, 13,6 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,84 g, 13,6 mmol) und Diisopropylethylamin (4,11 ml, 23,6 mmol) zugegeben. Es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit dem Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (1,4 g, 5,66 mmol) versetzt. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (400 ml) und Wasser (400 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1/2 Hexane/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,56 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (breites s, 1H), 5,94 (breites s, 1H), 5,16-5,37 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,60 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,27 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 1,22 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 562,3.

## Schritt H



**[0492]** Das Acetal aus dem vorherigen Schritt (1,4 g, 2,35 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und mit HCl (6 N, 10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden bei 50°C gerührt, wonach festgestellt wurde, dass das Acetal verbraucht war. Sie wurde mit 200 ml Ethylacetat auf 200 ml verdünnt und mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH = 12 versetzt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 2/1 Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,05 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 8,78 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (breites s, 1H), 8,21 (t,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (breites s, 1H), 6,60 (breites s, 1H), 5,88-6,01 (m, 1H), 5,28-5,37 (m, 3H), 4,76-4,88 (m, 2H), 4,68 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,53 (d,  $J$  = 18,2 Hz, 1H), 4,05-3,27 (m, 3H), 3,57-3,90 (m, 3H), 3,25 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 2,87 (d,  $J$  = 11,0 Hz, 1H), 2,43 (dd,  $J$  = 3,5, 11,7 Hz, 1H), 2,33 (dt,  $J$  = 3,1, 11,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

## Schritt I



**[0493]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (905 mg, 1,7 mmol) wurde in 7 ml rauchender Schwefelsäure gelöst. Es wurde 1 Minuten bei 55°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es vorsichtig in Eiswasser (250 ml) gegossen. Während die wässrige Lösung gerührt wurde, wurde Kaliumhydroxid (fest) langsam bis pH = 12 zugegeben. Sie wurde 3 Mal mit Ethylacetat extrahiert (jeweils mit 200 ml). Der vereinte Extrakt wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen hellen klebrigen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (breites s, 1H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,86-2,99 (m, 3H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 432,3.

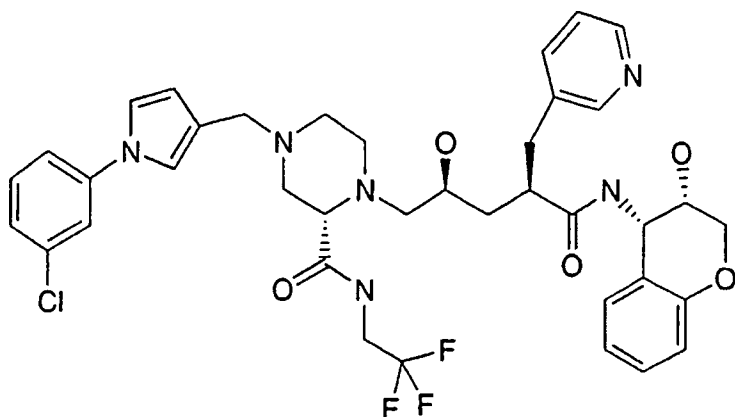
## Schritt J

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

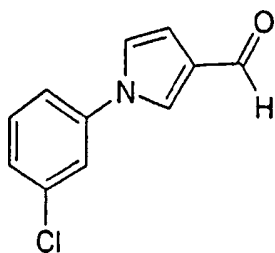
**[0494]** Eine Lösung des Zwischenprodukts aus dem vorherigen Schritt (560 mg, 1,42 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (651 mg, 1,42 mmol) in 2-Propanol (15 ml) wurde 36 Stunden refluxiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/1 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (810 mg) (LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 825,6). Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (20 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. HCl (1 N in Ether, 3,5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und 1 N Kaliumhydroxid (100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 10/2 Ethylacetat/Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,84 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18-8,19 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,13 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 3,0, 7,1 Hz, 1H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,84-2,99 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 5,0, 11,1 Hz, 1H), 2,31-2,53 (m, 4H), 2,0 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,33-1,40 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 785,5.

## BEISPIEL 78

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(3-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0495]** Zu einer Lösung von 2,5-Dimethoxy-3-tetrahydrofurancarboxaldehyd (230  $\mu$ l, 1,62 mmol) in Essigsäure (2 ml) wurde 3-Chloranilin (222 mg, 2,75 mmol) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde auf 90°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (7% Hexan in Dichlormethan) gereinigt, um den Aldehyd als ein klares Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 9,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,82 (d, 1H). HPLC-MS (ES) 206,1 (M+1).

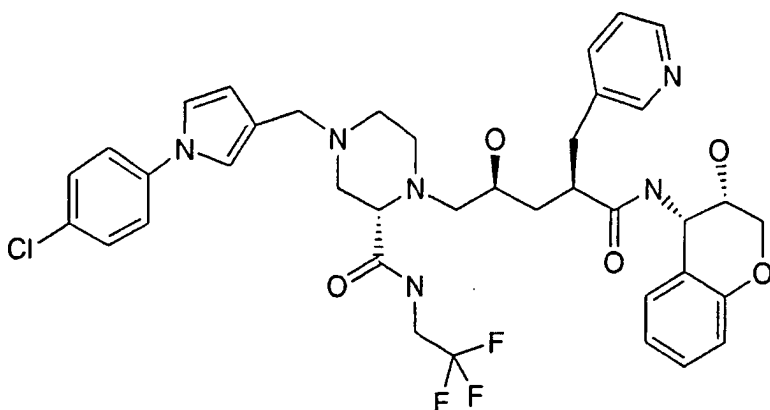
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(3-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

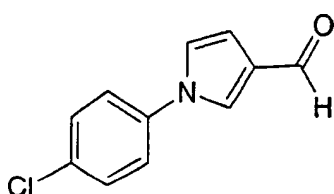
**[0496]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (45 mg, 80  $\mu$ mol) und dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (33 mg, 161  $\mu$ mol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 9,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,23 (dd, J = 1,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 3,9 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,53 (d, J = 13 Hz, 2H), 3,51 (m, 7H), 2,96 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,45 (dt, J = 2,9 Hz, J = 10,4 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,88 (t, 1H), 1,48 (t, 1H). HPLC-MS (ES) 756 (M+1).

## BEISPIEL 79

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(4-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



## Schritt A



**[0497]** Zu einer Lösung von 2,5-Dimethoxy-3-tetrahydrofurancarboxaldehyd (230  $\mu$ l, 1,62 mmol) in Essigsäure

re (2 ml) wurde 4-Chloranilin (218 mg, 2,75 mmol) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde auf 90°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (7% Hexan in Dichlormethan) gereinigt, um den Aldehyd als ein klares Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 9,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,83 (d, 1H); HPLC-MS (ES) 206,1 (M+1).

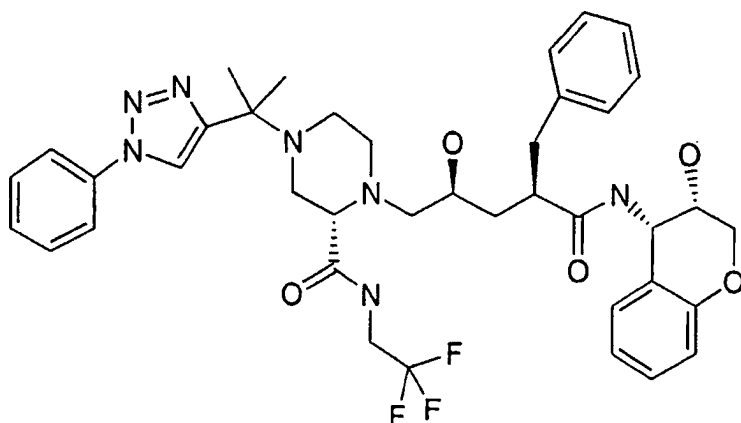
#### Schritt B

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(4-chlor-1-phenyl-1H-pyrr-ol-3-yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0498]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 12, Schritt E, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei von dem in Beispiel 23, Schritt F, hergestellten Zwischenprodukt (45 mg, 80 μmol) und dem in Schritt A hergestellten Aldehyd (33 mg, 161 μmol) ausgegangen wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 9,26 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,22 (dd, J = 1,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 5,3 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,40 (m, 7H), 2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,46 (dt, J = 3,2 Hz, J = 12,9 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,89 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,49 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 755,2 (M+1).

#### BEISPIEL 80

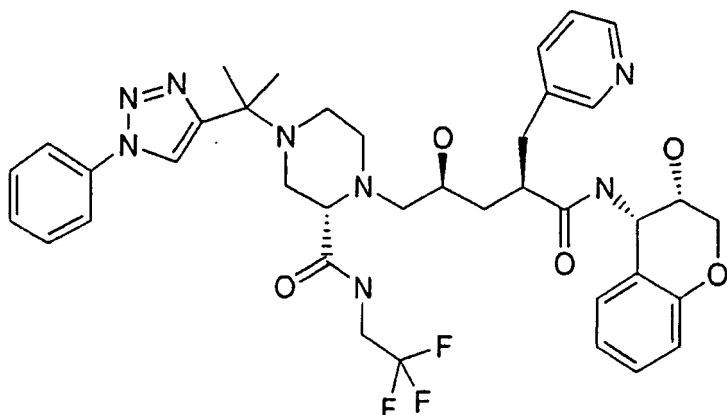
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tiazoyl-4-yl)ethyl]-α-(3-phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



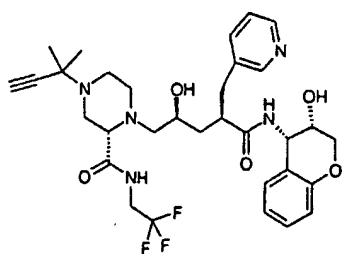
**[0499]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Beispiel 39, Schritt A, (126 mg, 0,200 mmol) in 1 ml Toluol wurde Phenylazid (24 mg, 0,20 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 14 Stunden auf 110°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reinigung der Mischung durch Flashchromatographie (7% Methanol in Ethylacetat) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 3,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 6,8 Hz, J = 13,2 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 7,2 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

## BEISPIEL 81

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tiazol-4-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



Schritt A



**[0500]** Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 39, Schritt A, beschriebenen Verfahrens erhalten, wobei das in Beispiel 23, Schritt F, hergestellte Zwischenprodukt (265 mg, 0,469 mmol) und 3-Methyl-3-chlorbutin (52,7  $\mu$ l, 0,469 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (2% Methanol in Ethylacetat) ergab die alkylierte Verbindung als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 632,6 (M+1).

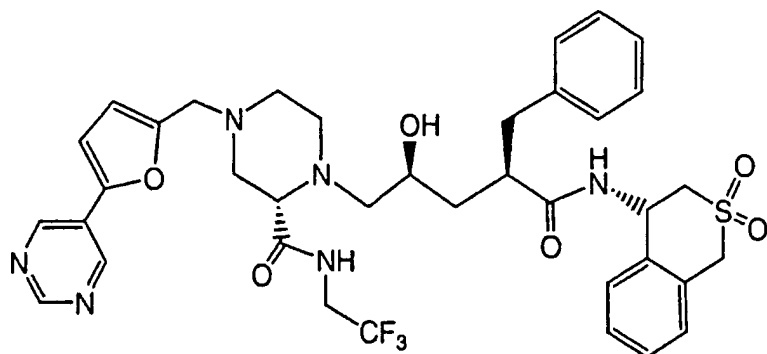
## Schritt B

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tiazol-4-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

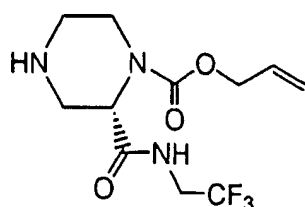
**[0501]** Die Titelverbindung wurde durch das in Beispiel 79, Schritt A, beschriebene Verfahren hergestellt, wobei das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (126 mg, 0,200 mmol) und Phenylazid (24 mg, 0,20 mmol) verwendet wurden. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% Methanol in Dichlormethan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1$ H-NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz), 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,75 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,69 (dd, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,40 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 751,4 (M+1).



( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyranyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

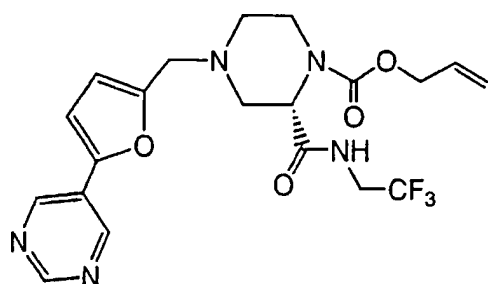


Schritt A



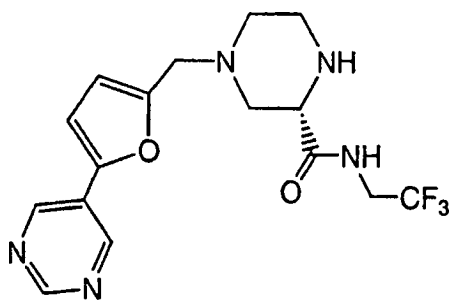
**[0502]** Zu einer Lösung des wie in Beispiel 12, Schritt A, hergestellten Piperazins (338 mg, 0,86 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurden 10 ml 30%ige Trifluoressigsäure in Dichlormethan (10 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N KOH (20 ml  $\times$  2) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,9 (br. s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,3 (dd,  $J = 11,7, 17,2$  Hz, 2H), 4,68 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 4,61 (br. s, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,56 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 2,8 (m, 4H).

Schritt B



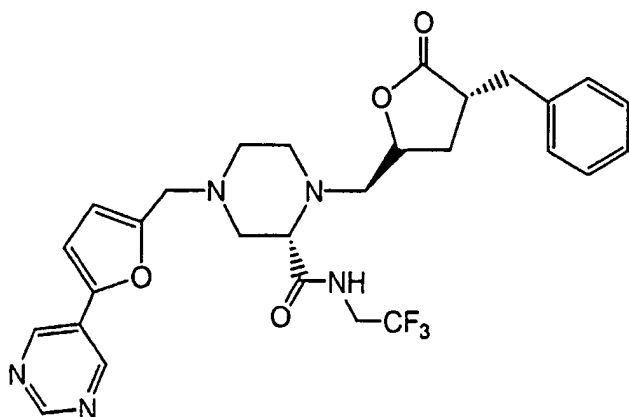
**[0503]** Zu einer Lösung des aus Schritt A erhaltenen Zwischenprodukts (268 mg, 0,91 mmol) in 1,2-Dichlor-ethan (2 ml) wurden der aus Beispiel 16, Schritt B, erhaltene Aldehyd (158 mg, 0,91 mmol) und Natriumtriace-toxyborhydrid (289 mg, 1,36 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in gesättigtes wässriges Natriumhydrogencarbonat gegossen und mit Ethylacetat (4  $\times$  10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 2H), 6,8 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,4 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,35 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,3 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,9 (br. s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,66 (t,  $J = 5,4, 5,5$  Hz, 2H), 4,2 (br. m, 1H), 3,9 (br. m, 2H), 3,48 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 3,2 (br. s, 1H), 2,9 (br. d, 1H), 2,3 (m, 3H).

## Schritt C



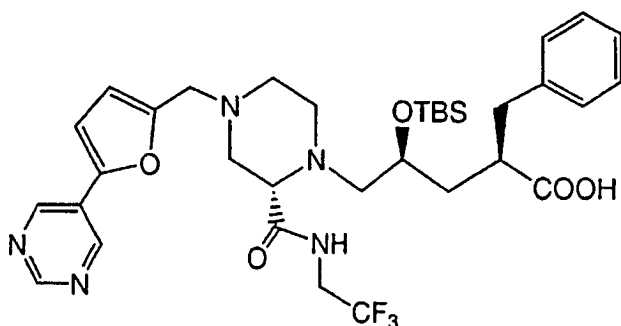
**[0504]** Zu einer Lösung des aus Schritt B erhaltenen Zwischenprodukts (400 mg, 0,88 mmol) in THF wurden 1,3-Dimethylbarbitursäure (156 mg, 1,0 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (30,5 mg, 0,026 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N HCl (4 × 10 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wurde mit Natriumcarbonat auf 10 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (6 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben.

## Schritt D



**[0505]** Zu einer Lösung des aus Schritt C erhaltenen Zwischenprodukts (325 mg, 0,88 mmol) in 2-Propanol wurden das aus Beispiel 35, Schritt E, erhaltene intermediäre Triflat (297 mg, 0,88 mmol) und Diisopropylethylamin (0,153 ml, 0,88 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 2H), 8,1 (br. s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,8 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,4 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 3H), 3,25 (t,  $J = 3,7, 5,2$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J = 4,5, 4,3$  Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,6 (m, 6H), 1,95 (m, 2H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 558,4.

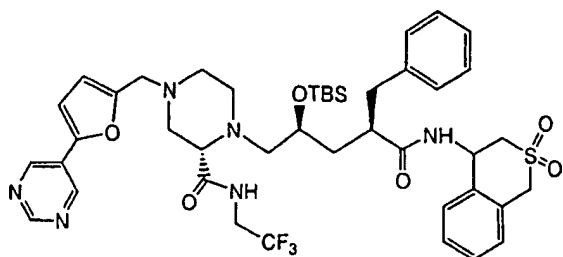
## Schritt E



**[0506]** Zu einer Lösung des aus Schritt D erhaltenen Zwischenprodukts (236 mg, 0,42 mmol) in 1,4-Dioxan (4 ml) wurde 1 N LiOH-Lösung (0,465 ml, 0,465 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 1 Stunde bei Raum-

temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Vakuum eingeeengt und mit Benzol azeotrop getrocknet (3×). Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in THF (5 ml) gelöst und mit Diisopropylethylamin (0,228 ml, 1,31 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,204 ml, 0,883 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in THF (5 ml) und Wasser (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 14 Stunden kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet. LC/MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 690,4.

## Schritt F



**[0507]** Zu einer Lösung des aus Schritt E erhaltenen Zwischenprodukts (0,423 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurden 4(R,S)-Amino-3,4-dihydro-1H-benzothiopyran (84 mg, 0,423 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (86 mg, 0,634 mmol), Diisopropylethylamin (0,148 ml, 0,846 mmol) und Benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (220 mg, 0,423 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 10%ige Citronensäurelösung gegossen. Die resultierende zweiphasige Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie mit 50% Ethylacetat-Hexane gereinigt, um die Titelverbindung als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren zu ergeben. LC/MS ( $M^+ + 1$ ) 869,6.

## Schritt G

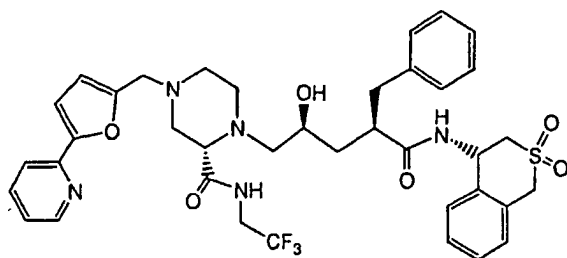
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyran-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidin-2-yl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0508]** Zu einer Lösung des aus Schritt F erhaltenen Zwischenprodukts (110 mg, 0,126 mmol) in THF (4 ml) wurde Tetrabutylammoniumfluorid (2 ml, 1,0 M Lösung in THF) zugegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie mit 80% Ethylacetat-Hexanen gereinigt. Die Titelverbindung wurde als eine 1:1-Mischung aus Diastereomeren erhalten. Die Diastereomere wurden durch HPLC auf einer ChiralCel-OD-Säule mit 25% Ethanol-Hexanen getrennt.

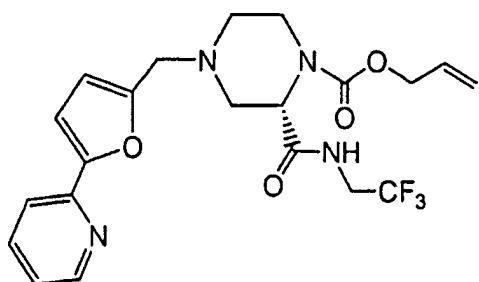
Diastereomer A: HPLC-Retentionszeit 23,53 min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,86 (br. s, 1H), 7,17-7,3 (m, 8H), 7,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 6,42 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,34 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 4,23 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,45 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 1,86 (dt,  $J = 2,3, 13,6$  Hz, 1H), 1,5 (dt,  $J = 3,4, 13,9$  Hz).

Diastereomer B: HPLC-Retentionszeit 33,5 min.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,13 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,83 (br. t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 8H), 7,06 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,8 (m, 1H), 4,32 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H), 4,18 (dd,  $J = 3, 16,6$  Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,56 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 5H), 2,5-2,7 (m, 5H), 2,4 (m, 2H), 1,85 (dt,  $J = 1,5, 11,1$  Hz, 1H), 1,54 (dt,  $J = 3,3, 10,6$  Hz, 1H).

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyranyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

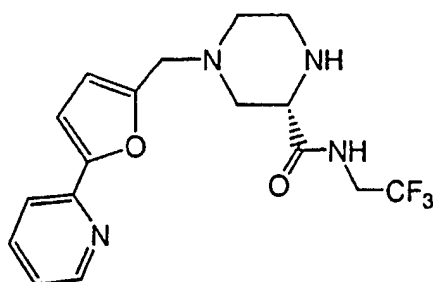


## Schritt A



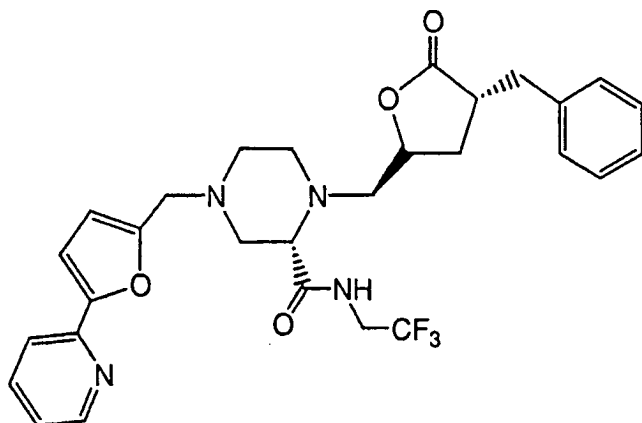
**[0509]** Zu einer Lösung des aus Beispiel 12, Schritt A, erhaltenen Zwischenprodukts (310 mg, 1,05 mmol) in 1,2-Dichlorethan (2 ml) wurden der aus Beispiel 49, Schritt B, erhaltene Aldehyd (182 mg, 1,05 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (334 mg, 1,51 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in gesättigtes Natriumhydrogencarbonat gegossen und mit Ethylacetat (4 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie mit 40% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,4 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,9 (br. s, 1H), 4,6 (br. m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,8 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,4 (br. s, 1H), 3,2 (br. s, 1H), 2,95 (br. s, 1H), 2,4 (m, 3H).

## Schritt B



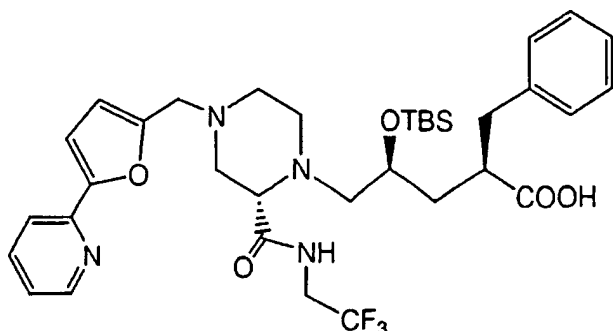
**[0510]** Zu einer Lösung des aus Schritt A erhaltenen Zwischenprodukts (350 mg, 0,77 mmol) in THF (5 ml) wurden 1,3-Dimethylbarbitursäure (144 mg, 0,92 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (44 mg, 0,038 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N HCl (4 × 10 ml) verdünnt. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wurde mit festem Natriumcarbonat auf 10 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (6 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet, um die Titelverbindung zu ergeben, LC/MS (M<sup>+</sup>+1) 369,2.

## Schritt C



**[0511]** Zu einer Lösung des aus Schritt B erhaltenen Zwischenprodukts (260 mg, 0,7 mmol) in 2-Propanol wurden das aus Beispiel 35, Schritt E, erhaltene intermediäre Triflat (237 mg, 0,7 mmol) und Diisopropylethylamin (0,131 ml, 0,75 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet und durch Flashchromatographie mit Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,6 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,4 (br. s, 1H), 7,74 (dt,  $J = 1,7, 7,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,99 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,73 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,63 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 3,25 (t,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J = 4,5, 13,9$  Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,68-2,85 (m, 6H), 2,6 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,55 (dd,  $J = 3,1, 14,5$  Hz, 1H), 2,05 (m, 2H).

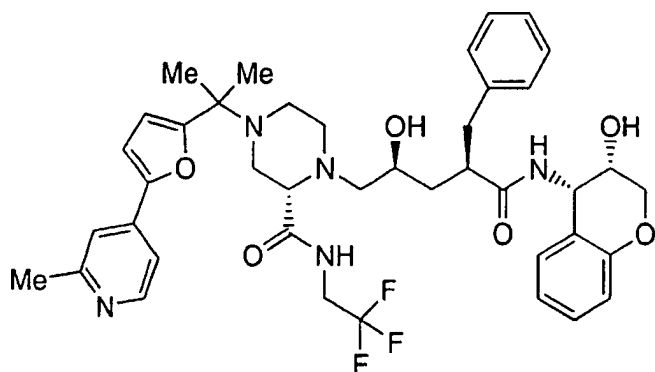
## Schritt D



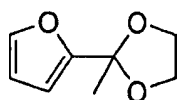
**[0512]** Zu einer Lösung des aus Schritt C erhaltenen Zwischenprodukts (270 mg, 0,48 mmol) in 1,4-Dioxan (4 ml) wurde 1 N LiOH-Lösung (0,53 ml, 0,53 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet und mit Benzol (3 $\times$ ) azeotrop getrocknet. Der erhaltene nicht ganz weiße Feststoff wurde in wasserfreiem THF (3 ml) gelöst und mit Diisopropylethylamin (0,34 ml, 1,94 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,34 ml, 1,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit Dichlormethan (3  $\times$  10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in THF (5 ml) und Wasser (5 ml) gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet, um die Titelverbindung zu ergeben. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.



( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid

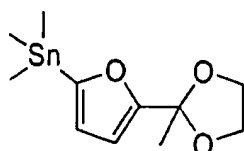


## Schritt A



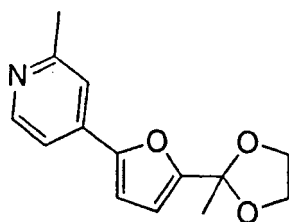
**[0515]** Zu einer gerührten Lösung von 2-Acetylfuran (36,6 g, 332,4 mmol) in Benzol (225 ml) wurden Ethylen-glycol (46 ml, 8,31 mmol) und p-TsOH·H<sub>2</sub>O (947 mg, 4,99 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einer Dean-Stark-Apparatur ausgestattet und zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Morgen wurde die Reaktionsmischung in Et<sub>2</sub>O (1,7 l) gegossen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt, um das erwünschte Ketal zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,73 (s, 3H), 3,97-4,08 (komplexes m, 4H), 6,32 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

## Schritt B



**[0516]** Zu einer auf -78°C gekühlten gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (8,73 g, 56,6 mmol) in trockenem THF (250 ml) wurde tropfenweise tBuLi (41,5 ml, 62,3 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Lösung auf -20°C erwärmt und 2 Stunden gerührt, wonach die Reaktion auf -78°C abgekühlt wurde. Eine Lösung von Me<sub>3</sub>SnCl (13,0 g, 65,1 mmol) in trockenem THF (15 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 15 Minuten ließ man die Reaktion auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> gequenchet, die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (1 l) gegossen, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeeengt, um das Stannan in quantitativer Ausbeute zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,32 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 6,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 4,2 Hz, 1H).

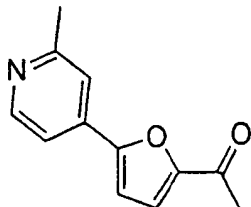
## Schritt C



**[0517]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt B (500 mg, 1,58 mmol),

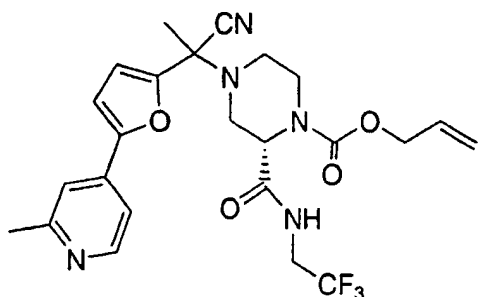
dem Brompyridin-Zwischenprodukt aus Beispiel 51, Schritt A, (326 mg, 1,90 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (55 mg, 0,047 mmol) in trockenem DMF (8 ml) wurde durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 49, Schritt A, die erwünschte Verbindung nach der Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40S, 50% EtOAc/Hexan) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,04-4,11 (komplexes m, 4H), 6,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

### Schritt D



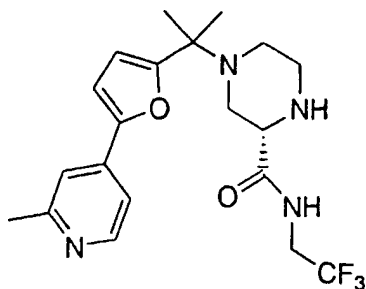
**[0518]** Aus einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt C (170 mg, 0,69 mmol) und HCl-Lösung (2,76 ml, 2,76 mmol) in THF (3,5 ml) wurde durch Nacharbeiten des in Beispiel 46, Schritt E, beschriebenen Verfahrens der erwünschte Aldehyd nach der Aufarbeitung erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,54 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,95 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

### Schritt E



**[0519]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt D (7,1 g, 35,4 mmol) und dem Piperazin-Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt A, (8,37 g, 28,3 mmol) in AcOH (45 ml) wurde TMSCN (19,0 ml, 141,5 mmol) zugegeben. Nach einer leichten Exothermie wurde der Kolben mit einem Rückflusskühler ausgestattet und die Reaktion etwa 84 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktion wurde in eiskaltes NH<sub>4</sub>OH gegossen und 3× mit EtOAc extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Die Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 4% auf 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab eine 2:1-Mischung aus dem erwünschten Produkt und dem Ausgangsketon. Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 506,6 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 506,2).

### Schritt F

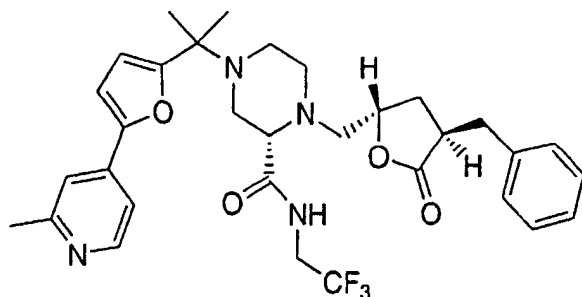


**[0520]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt E (~20 mmol Piperazin) und von 1,3-Dimethylbarbitursäure (15,6 g, 100 mmol) in trockenem THF (250 ml) wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,31 g, 2,0 mmol) gegeben. Nach 40 Minuten wurde die Mischung durch Celite filtriert, und die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (1,6 l) gegossen und mit 1 N HCl (4 × 125 ml) gewaschen. Die Säureextrakte wurden vereint und mit KOH-Lösung auf einen basischen pH-Wert gebracht. Die wässrige



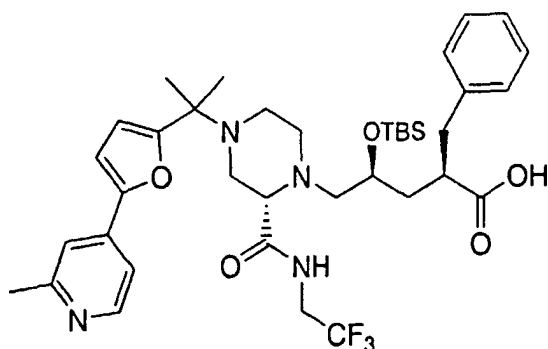
Schicht wurde mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 300$  ml) extrahiert und die organische Schicht getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 97:2:1 EtOAc:MeOH:TEA, in 2 Chargen) ergab 7,65 g des erwünschten Produkts als einen gelben Feststoff. Zu einer kräftig gerührten Lösung dieses Zwischenprodukts (7,22 g, 17,1 mmol) in trockenem DME (115 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde  $\text{MeMgBr}$  (122 ml, 171 mmol) innerhalb von 45 Minuten zugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur 100 Minuten rühren. Die Reaktion wurde bei  $0^\circ\text{C}$  mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequencht und die wässrige Schicht drei Mal mit EtOAc gewaschen. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 93:5:2 EtOAc:MeOH:TEA, in 2 Chargen) ergab das erwünschte Produkt. Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  411,4 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ , 411,2).

## Schritt G



**[0521]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt G (3,40 g, 8,28 mmol) und DIEA (1,52 ml, 8,69 mmol) in trockenem IPA (60 ml) wurde das Lacton-Zwischenprodukt aus Beispiel 35, Schritt E, (2,80 g, 8,28 mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (500 ml) gegossen. Nach dem Waschen mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 50%iger Salzlösung und Salzlösung, dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum ergab die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) das erwünschte Zwischenprodukt, das in Schritt I weiterverwendet wurde.

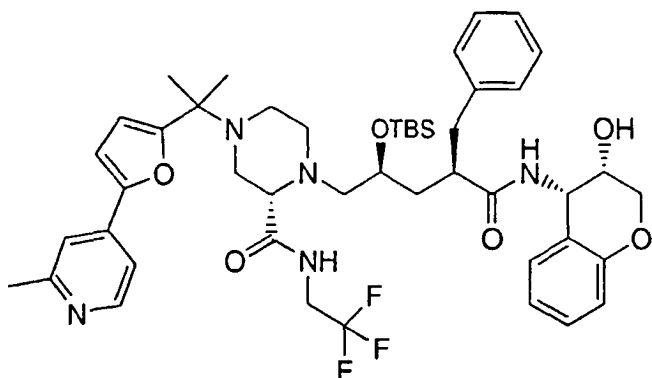
## Schritt H



**[0522]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt H (3,9 g, 6,51 mmol) in trockenem DME (35 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde tropfenweise wässrige  $\text{LiOH}$ -Lösung (7,05 ml, 7,16 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten ließ man die braune Lösung 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren, wonach weiteres  $\text{LiOH}$  (0,5 ml, 0,51 mmol) zugegeben wurde. Nach 30 Minuten wurden die Lösungsmittel im Vakuum bei nicht mehr als  $35^\circ\text{C}$  entfernt und der Rückstand aus Benzol und MeCN azeotrop gereinigt, bis ein Schaum erhalten wurde. Dieser Feststoff wurde in trockenem EtOAc (65 ml) und trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 ml) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. DIEA (5,1 ml, 29,3 mmol) wurde zugegeben, tropfenweise gefolgt von  $\text{TbSOTf}$  (5,25 ml, 22,8 mmol). Das Eisbad wurde nach 10 Minuten entfernt, die gelbe Lösung wurde weitere 20 Minuten gerührt und in EtOAc gegossen. Nach dem Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung, dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) eine Mischung aus dem einfach und zweifach geschützten Zwischenprodukt. Diese Ester/Säure-Mischung wurde in THF (145 ml)/ $\text{H}_2\text{O}$  (70 ml) gelöst und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Benzol und MeCN azeotrop destilliert. Der Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst, durch Kieselgel filtriert, mit EtOAc und MeOH gewaschen, und die flüchtigen Bestandteile wurden entfernt, um die erwünschte Verbindung zu ergeben, die in den nächsten

Schritt übertragen wurde, wobei eine quantitative Ausbeute angenommen wurde.

## Schritt 1



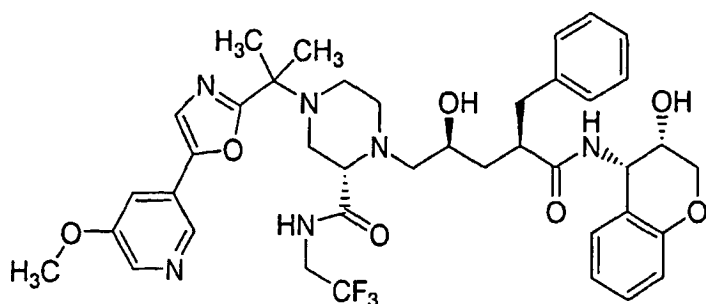
**[0523]** Zu einer auf 0°C gekühlten gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt I (~6,5 mmol) in trockenem NMP (105 ml) wurde DIEA (3,40 ml, 19,5 mmol) zugegeben. Anschließend wurden der Reihe nach die folgenden Feststoffe zugegeben, wobei die vollständige Auflösung des Feststoffs abgewartet wurde, bevor der nächste Feststoff zugegeben wurde: HOBt (1,98 g, 14,6 mmol), das Zwischenprodukt aus Beispiel 12, Schritt P (1,18 g, 7,15 mmol), und HBTU (3,70 g, 9,75 mmol). Man ließ die Lösung 45 Minuten bei Umgebungstemperatur rühren. Die Reaktion wurde in EtOAc (2 l) gegossen, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 60% EtOAc/Hexan) ergab die erwünschte Verbindung als einen hellgelben Feststoff. Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 878,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>47</sub>H<sub>62</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si, 878,4).

## Schritt J

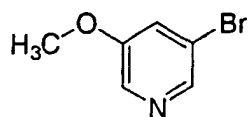
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinopentanamide

**[0524]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt I (4,0 g, 4,56 mmol) in trockenem THF (33 ml) wurde TBAF (6,0 ml, 6,0 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei 45–50°C wurden weitere 5,7 ml (5,7 mmol) TBAF zu der Reaktion zugegeben. Vier Stunden später wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in EtOAc (450 ml) gegossen, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, abwechselnd mit H<sub>2</sub>O und Salzlösung und schließlich mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 1% auf 2% auf 3% auf 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,32-2,44 (komplexes m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,69-2,77 (komplexes m, 2H), 2,84-3,04 (komplexes m, 4H), 3,08 (dd, J = 3,3, 7,4 Hz, 1H), 3,71-3,84 (komplexes m, 3H), 3,90-4,00 (komplexes m, 1H), 4,01-4,10 (komplexes m, 2H), 5,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (scheinbares td, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,08 (scheinbares t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,13-7,25 (komplexes m, 5H), 7,45 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 764,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, 764,4).

### BEISPIEL 85

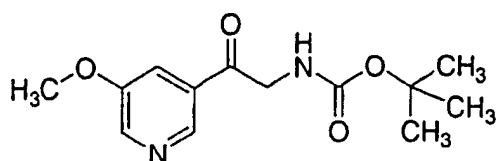
$$\alpha(R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3, 4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-\gamma\text{-hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-\alpha-(phenylmethyl)-2-[(2, 2, 2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinopentanamid}$$


## Schritt A



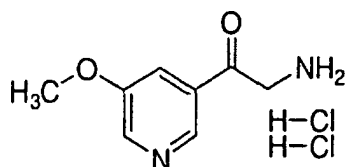
**[0525]** Zu einer Suspension von 3,5-Dibrompyridin (300 g, 1,27 mol) in DMF (0,5 l) wurde Natriummethoxid (25%ig in Methanol, 1,45 l, 6,33 mol) zugegeben. Sie wurde 6 Stunden refluxiert (Innentemperatur: 91°C). Anschließend wurde sie auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (1 l) versetzt. Das Methanol wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (3 × 1,5 l) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ether = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weiße Kristalle zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 Hz): δ 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

### Schritt B



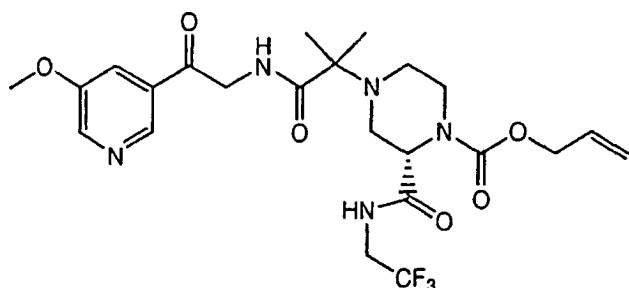
**[0526]** Zu einer Lösung des Brompyridins (244 g, 1,30 mol) aus dem vorherigen Schritt in wasserfreiem THF (1,5 l) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (2,0 M in THF, 0,68 l, 1,36 mol) bei 0°C zugegeben. Sie wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend wurde sie auf 0°C abgekühlt und mit N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methylanid (141,5 g, 0,65 mol) versetzt. Sie wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Sie wurde mit Ethylacetat (2 l) verdünnt und mit Wasser (1,5 l) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 Hz): δ 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H), 5,49 (breites s, 1H), 4,48 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

### Schritt C



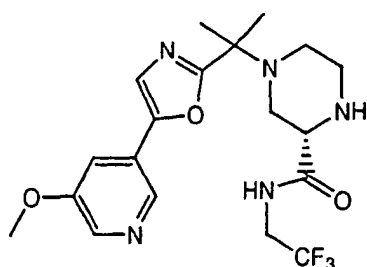
**[0527]** Das geschützte Aminoketon aus dem vorherigen Schritt (110 g, 486 mmol) wurde 8 Stunden mit einer Lösung von 20% TFA in Methylenchlorid (300 ml) bei Raumtemperatur behandelt. Sie wurde eingeeengt, um einen braunen Gummi zu ergeben, welcher mit Chlorwasserstoff in Ether (1 M, 700 ml) behandelt und abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde verworfen. Mit dem gesammelten Feststoff wurde zwei Mal oder öfter die oben genannte Chlorwasserstoffbehandlung durchgeführt. Anschließend wurde er im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um ein helles feines Pulver zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 500 Hz): δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52-8,53 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).

### Schritt D



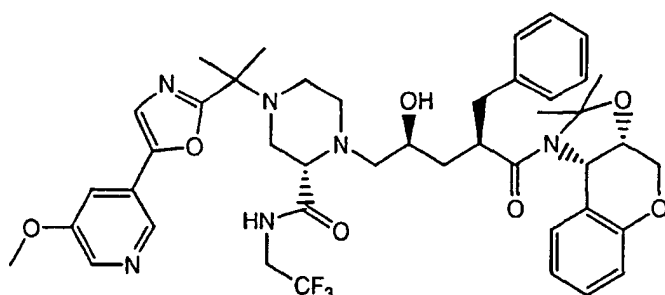
**[0528]** Eine Lösung des Carbonsäuretriethylaminsalzes aus Beispiel 66, Schritt D (64,5 g, 169 mmol), PyBop (176 g, 338 mmol), HOAt (46 g, 338 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (177 ml, 1,01 mol) in DMF (500 ml) wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Hydrochlorid aus dem vorherigen Schritt (40 g, 169 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde sie zu einem braunen Brei eingeeengt. Ethylacetat (1,5 l) wurde zugegeben, und anschließend wurde mit Wasser (3 × 1 l), 1 N Kaliumhydroxidlösung und Salzlösung gewaschen. Es wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 Hz): δ 8,80 (s, 1H), 8,52-8,53 (m, 1H), 8,37 (breites s, 0,6H), 7,90 (breites s, 0,4H), 7,70-7,71 (m, 1H), 6,70 (breites s, 1H), 5,94 (breites s, 1H), 5,27-5,41 (m, 2H), 4,87 (breites s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,67 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,35-2,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6H).

## Schritt E



**[0529]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (40 g, 75,5 mmol) wurde mit rauchender Schwefelsäure (20% freies SO<sub>3</sub>, 80 ml) 10 Minuten bei 60°C behandelt. Anschließend wurde es in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (7 × 0,7 l) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 Hz): δ 8,63 (breites s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,91-4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,79 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

## Schritt F



**[0530]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (24,5 g, 57,3 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P (22,6 g, 57,3 mmol) in Isopropanol (200 ml) wurde 10 Stunden refluxiert. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 50/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 Hz): δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,27 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,55 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,34-2,43 (m, 3H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,14 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 821,5.

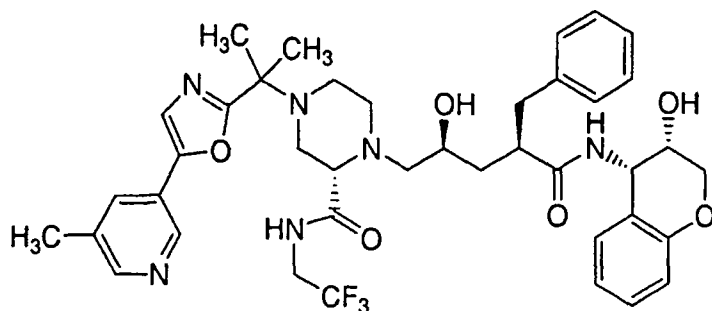
## Schritt G

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

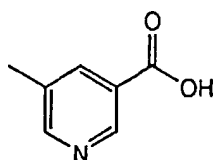
**[0531]** Zu einer Lösung des vorletzten Zwischenprodukts (33,6 g, 41 mmol) aus dem vorherigen Schritt in Methanol (300 ml) wurde Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 2,05 ml, 2,05 mmol) bei 0°C zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch LC-MS verfolgt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde ein Überschuss an Ammoniak in Methanol zugegeben. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 50/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 Hz):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,04-4,06 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 781,5.

## BEISPIEL 86

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-methyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

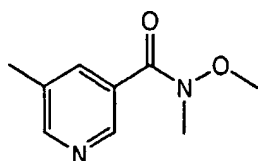


## Schritt A



**[0532]** Methyl-5-methylnicotinat (28 g, 185,2 mmol) wurde in einer Mischung aus THF (300 ml), Methanol (100 ml) und Wasser (100 ml) gelöst. Lithiumhydroxid (13,3 g, 555,7 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Lithiumhydroxid wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, um einen weißen Feststoff zu ergeben, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 Hz):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,17-8,18 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

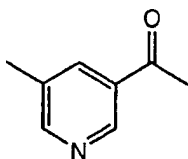
## Schritt B



**[0533]** Zu einer Suspension der Nicotinsäure aus dem vorherigen Schritt (185,2 mol) in Methylenchlorid (300 ml) wurde 4-Methylmorpholin (51 ml, 463 mmol) zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde sie auf -20°C abgekühlt. Anschließend wurde Isobutylchlorformiat (288 ml, 222,3 mmol) zugetropft. Es wurde eine Stunde bei -20°C~-10°C gerührt. N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (21,7 g, 185,2 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 6 Stunden gerührt. Sie wur-

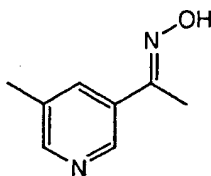
de mit Wasser (3 × 500 ml) und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen hellen klebrigen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,76 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

## Schritt C



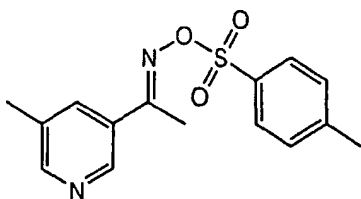
**[0534]** Zu einer Lösung des Amids aus dem vorherigen Schritt (14,2 g, 79 mmol) in THF (100 ml) wurde Methylmagnesiumbromid (1,4 M, 2,80 ml, 395 mmol) bei 0°C zugegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei 0°C wurde die Reaktionslösung in Eis gegossen. Natriumchlorid wurde bis zur Sättigung zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben, das direkt im nächsten Schritt verwendet wurde. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 136,3.

## Schritt D



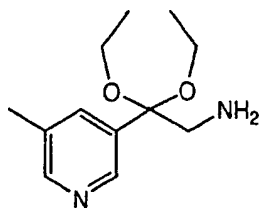
**[0535]** Zu einer Lösung des Methylketons aus dem vorherigen Schritt (11,7 g, 86,8 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (7,3 g, 104,2 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde Natriumhydroxid (5,2 g, 130,2 mmol) zugegeben. Nach 2-stündigem Refluxieren wurde sie eingengt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 Hz):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

## Schritt E



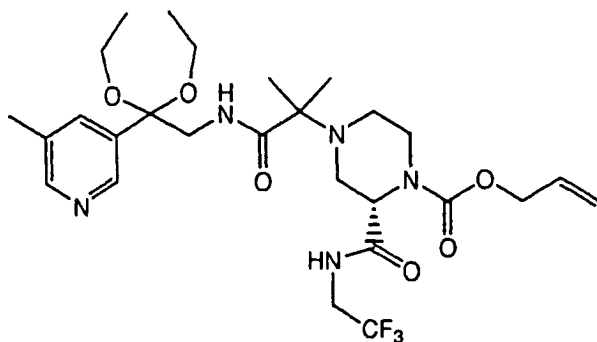
**[0536]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (6,01 g, 40 mmol) und von p-Toluolsulfonylchlorid (9,6 g, 50 mmol) in wasserfreiem Pyridin (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei etwas Niederschlag erhalten wurde. Gekühltes Wasser (1 l) wurde zugegeben, wobei das Auflösen des ursprünglichen Niederschlags und die Bildung eines neuen Niederschlags beobachtet wurden. Es wurde eine Stunde gerührt und filtriert. Der gesammelte Feststoff wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,80-7,81 (m, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

## Schritt F



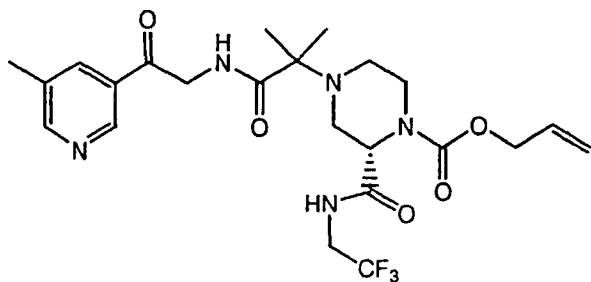
**[0537]** Zu einer Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (4,82 g, 15,8 mmol) in Ethanol (40 ml) wurde Kaliummethoxid (1,41 g, 16,3 mmol) bei 0°C zugegeben. Sie wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie mit wasserfreiem Ether (500 ml) verdünnt und filtriert. In das Filtrat wurde 30 Minuten lang HCl-Gas geleitet, um eine trübe Mischung zu ergeben. Diese wurde eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid (500 ml) und 1 N Kaliumhydroxidlösung (pH = 10) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingengt, um die Titelverbindung als einen braunen klebrigen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,38-3,53 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

## Schritt G



**[0538]** Eine Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D (1,5 g, 3,09 mmol), O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (2,8 g, 7,42 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,0 g, 7,42 mmol) und Diisopropylethylamin (2,7 ml, 15,45 mmol) in DMF (10 ml) wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (833 mg, 3,71 mmol) wurde zugegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (200 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,69 (d, J = 4,0, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,19 (dd, J = 8,0, 13,6 Hz, 1H), 3,92 (breites s, 2H), 3,57-3,68 (m, 3H), 3,27-3,40 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,79 (breites s, 1H), 2,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 1,18-1,25 (2t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

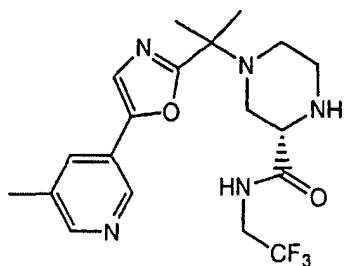
## Schritt H



**[0539]** Zu einer Lösung des Ketals aus dem vorherigen Schritt (2,1 g, 3,40 mmol) in THF (10 ml) wurde Salzsäure (6 N, 10 ml) zugegeben. Nach 8-stündigem Rühren bei 50°C wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasser-

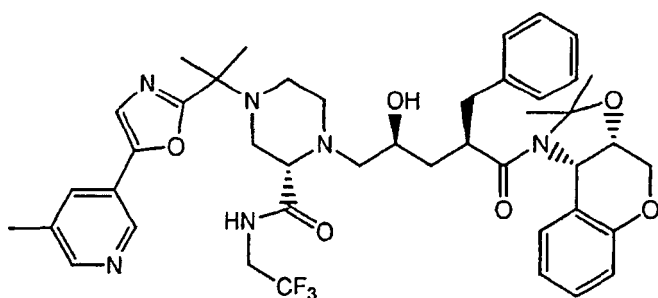
freiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 588,4.

## Schritt I



**[0540]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (1,0 g, 1,95 mmol) wurde mit rauchender Schwefelsäure (20% freies  $\text{SO}_3$ , 4 ml) 10 Minuten bei 60°C behandelt. Es wurde in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (5 × 300 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,71 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 7,71 (breites s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91-4,00 (m, 2H), 2,51-3,54 (m, 1H), 2,82-2,99 (m, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

## Schritt J



**[0541]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (320 mg, 0,78 mmol) und dem Epoxid aus Beispiel 1, Schritt P, (306 mg, 0,78 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde 2 Tage refluxiert. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 20/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 805,4.

## Schritt K

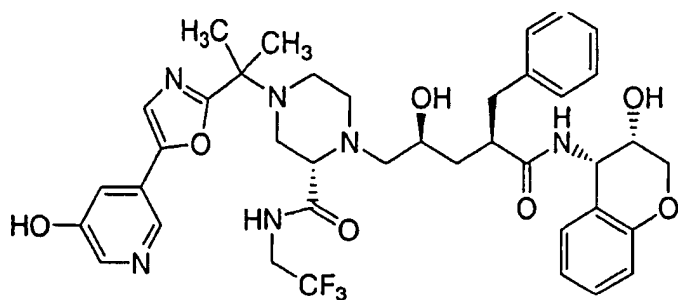
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-methyl-3-pyridinyl)-2-oxazoly]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0542]** Zu einer Lösung aus dem vorletzten Zwischenprodukt aus dem vorherigen Schritt (220 mg, 0,27 mmol) in Methanol (10 ml) wurde Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 1,4 ml, 1,4 mmol) bei 0°C zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch LC-MS verfolgt. Nach dem Ende der Reaktion wurde Ammoniak in Methanol im Überschuss zugegeben. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative DC (2000 Mikron, Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  8,70 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (breites s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 5H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,80 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 3H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 765,4.

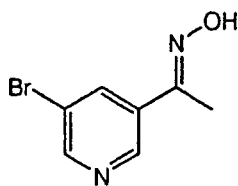


## BEISPIEL 87

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-hydroxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

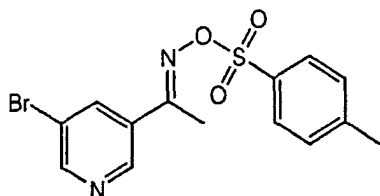


Schritt A



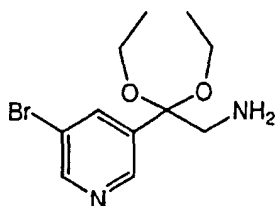
**[0543]** Zu einer Lösung des Methylketons aus Beispiel 77, Schritt B, (35 g, 175 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (18,3 g, 263 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Natriumhydroxid (10,5 g, 263 mmol) zugegeben. Nach einstündigem Refluxieren wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser gewaschen. Der gesammelte Feststoff wurde unter Hochvakuum über Nacht getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 500 Hz):  $\delta$  8,78 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (t,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 215,0, 217,0.

Schritt B



**[0544]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (46,9 g, 218 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (52 g, 272,6 mmol) in wasserfreiem Pyridin (100 ml) wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei etwas Niederschlag erhalten wurde. Gekühltes Wasser (1 l) wurde zugegeben, wobei das Auflösen des ursprünglichen Niederschlages und die Bildung eines neuen Niederschlages beobachtet wurden. Es wurde eine Stunde gerührt und filtriert. Der gesammelte Feststoff wurde unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,74 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,73 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H), 7,94 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

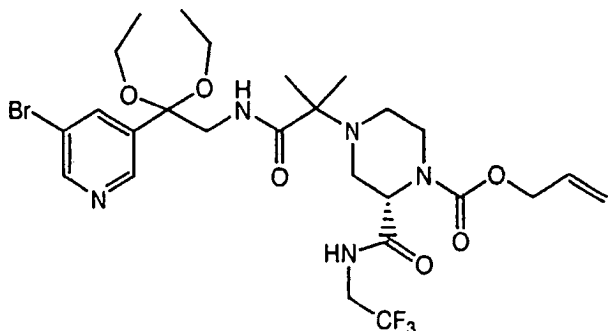
Schritt C



**[0545]** Zu einer Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (64,8 g, 175,5 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Kaliummethoxid (15,6 g, 181 mmol) bei 0°C zugegeben. Sie wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt

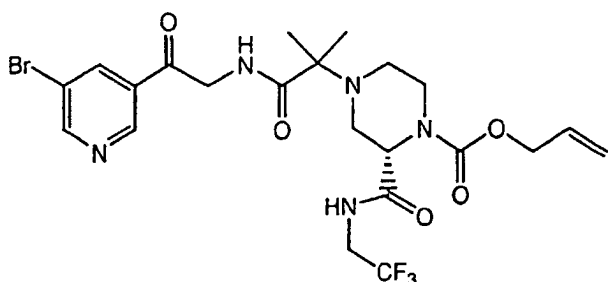
und 10 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie mit wasserfreiem Ether (1 l) verdünnt und filtriert. In das Filtrat wurde 30 Minuten lang HCl-Gas geleitet, um etwas Niederschlag zu ergeben. Dieser wurde abfiltriert. Der gesammelte Feststoff wurde zwischen Ethylacetat (1 l) und 1 N Kaliumhydroxidlösung (pH = 10) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8,66 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 3,37-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 243,0

## Schritt D



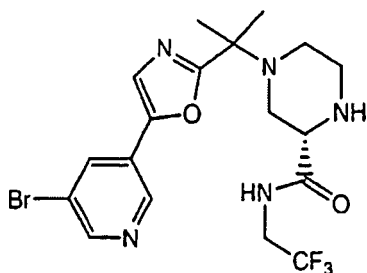
**[0546]** Eine Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D, (6,72 g, 23,2 mmol), O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (17,6 g, 46,45 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (6,28 g, 46,45 mmol) und Diisopropylethylamin (16,9 ml, 96,8 mmol) in DMF (100 ml) wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (7,38 g, 19,4 mmol) wurde zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (1 l) und Wasser (1 l) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (1 l) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (breites s, 1H), 5,92-5,98 (m, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 4,60 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 652,3.

## Schritt E



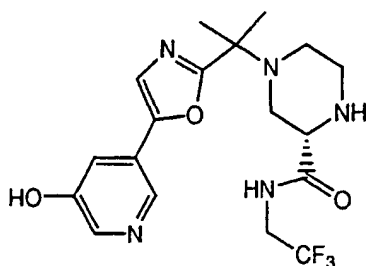
**[0547]** Zu einer Lösung des Ketals aus dem vorherigen Schritt (5,1 g, 8,82 mmol) in THF (20 ml) wurde Salzsäure (6 N, 20 ml) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 50°C wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (400 ml) verdünnt und mit 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 579,0, 580,0.

## Schritt F



**[0548]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (3,5 g, 6,05 mmol) wurde mit rauchender Schwefelsäure (20% freies  $\text{SO}_3$ , 10 ml) 10 Minuten bei  $60^\circ\text{C}$  behandelt. Es wurde in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis  $\text{pH} = 12$  zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat ( $5 \times 200$  ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,79 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,06 (breites s, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 2,49-3,52 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 477,1, 478,1.

## Schritt G



**[0549]** Zu einer Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (500 mg, 1,05 mmol) und 18-Krone-6 (1,4 g, 5,25 mmol) in DMSO (80 ml) wurde Kaliumsuperoxid (522 mg, 7,35 mmol) zugegeben. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde zwischen Ethylacetat (400 ml) und Wasser (200 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 579,0, 580,0.

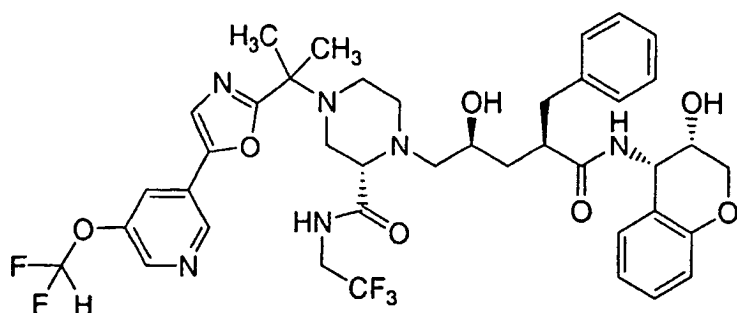
## Schritt H

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-hydroxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

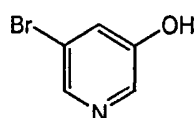
**[0550]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (242 mg, 0,58 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (230 mg, 0,58 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde 16 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 30/1 als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben (LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 807,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 0,74 ml, 0,74 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und Kaliumhydroxidlösung (1 N, 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und durch präparative DC (2000 Mikron, Ethylacetat/Methanol 10/1 als Elutionsmittel) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,16-7,28 (m, 5H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,82 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,13 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 767,5.

## Beispiel 88

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethoxy)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

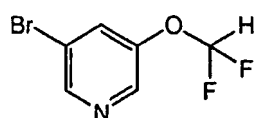


## Schritt A



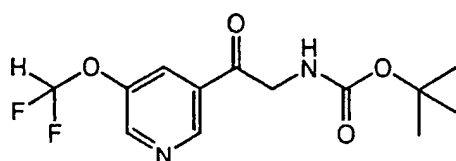
**[0551]** Zu einer Lösung von Furfurylamin (180 g, 1,85 mol) in Wasser (500 ml) und Bromwasserstoffsäure (48%ig, 143 ml) bei  $-20^{\circ}\text{C}$  wurde tropfenweise innerhalb von 6 Stunden Brom zugegeben. Nach der Zugabe wurde 12 Stunden bei  $-20^{\circ}\text{C}$ – $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Eine Stunde lang wurde Stickstoff durch die Reaktionsmischung geblasen, gefolgt von der Zugabe von gesättigter Kaliumhydroxidlösung bis  $\text{pH} = 1$ . Es wurde 15 Minuten zum Rückfluss erhitzt und auf  $80^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Weitere gesättigte Kaliumhydroxidlösung wurde zugegeben, um den  $\text{pH}$ -Wert auf etwa 5,5 zu bringen. Es wurde filtriert. Der gesammelte schwarze Feststoff wurde unter Hochvakuum getrocknet und mit siedendem Methanol gewaschen. Die Methanolwaschlösungen wurden eingeeengt, um die Titelverbindung als einen braunen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  8,10 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,42–7,43 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 173,0, 175,0.

## Schritt B



**[0552]** Ein 3-Hals-Rundkolben, der mit einem Rührstab, einem Thermometer, einem Trockeneiskühler und einem Gaseinlass ausgestattet war, wurde mit dem Hydroxypyridin aus dem vorherigen Schritt (50 g, 289 mmol), Natriumhydroxid (70 g, 1,73 mol), Wasser (250 ml) und 1,4-Dioxan (250 ml) beschickt. Vakuum wurde 2 Minuten lang angelegt. Es wurde auf  $60^{\circ}\text{C}$  erwärmt und erneut 2 Minuten Vakuum angelegt. Anschließend wurde 12 Stunden lang Difluorchlormethan durchgeleitet. Die Reaktion wurde durch LC-MS verfolgt. Als das Ausgangsmaterial zu etwa 80% umgewandelt war, wurde Wasser (1 l) zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 1$  l) extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ether = 5/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 6,58 (t,  $J = 72,1$  Hz, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 224,0, 226,0.

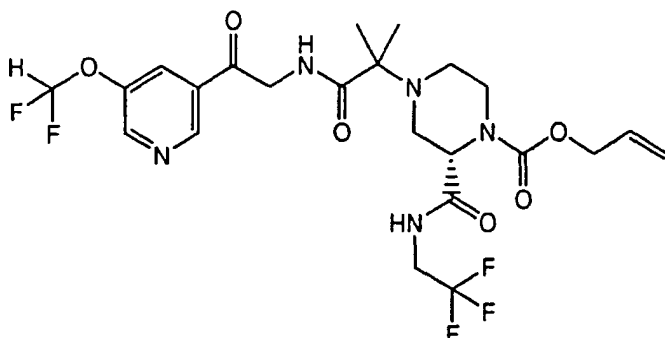
## Schritt C



**[0553]** Zu einer Lösung von Brompyridin aus dem vorherigen Schritt (4,5 g, 20,2 mmol) in wasserfreiem THF (30 ml) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (2,0 M in THF, 26,2 ml, 13,1 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben.

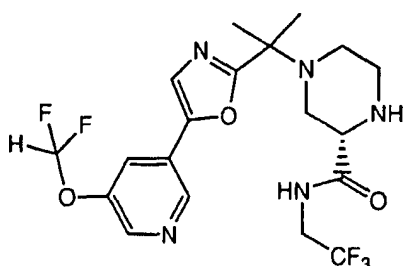
Nach dem einstündigen Rühren wurde N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methylamid (2,2 g, 10,1 mmol) zugegeben. Es wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  9,05 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H), 6,65 (t,  $J = 71,9$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 303,1.

## Schritt D



**[0554]** Das geschützte Aminoketon aus dem vorherigen Schritt (2,2 g, 7,28 mmol) wurde 6 Stunden mit einer Lösung von 20% TFA in Methylenchlorid (20 ml) bei Raumtemperatur behandelt. Es wurde eingeeengt, um einen braunen Gummi zu ergeben, der in DMF (20 ml) gelöst wurde. Die Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (2,8 g, 7,28 mmol), PyBop (7,6 g, 14,6 mmol) und HOAt (2,0 g, 14,6 mmol) wurden zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde N,N-Diisopropylethylamin (7,6 ml, 43,7 mmol) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Methylenchlorid (300 ml) verdünnt und mit Wasser (150 ml), 1 N Kaliumhydroxidlösung (100 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  9,06 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,71 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,44 (breites s, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 6,70 (breites s, 1H), 6,64 (t,  $J = 72,1$  Hz, 1H), 5,94 (breites s, 1H), 5,27-5,41 (m, 2H), 4,87 (breites s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,67 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,57 (d,  $J = 18,3$  Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,66 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,90 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,45 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 2,33-2,37 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 566,2.

## Schritt F



**[0555]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (2,1 g, 3,7 mmol) wurde mit rauchender Schwefelsäure (20% freies  $\text{SO}_3$ , 10 ml) 10 Minuten bei  $60^\circ\text{C}$  behandelt. Es wurde in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat ( $5 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,79 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 7,69-7,70 (m, 1H), 6,65 (t,  $J = 72,3$  Hz, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 2H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 464,2.

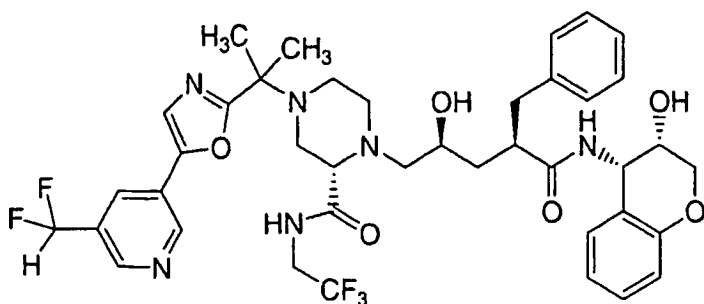
## Schritt F

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethoxy)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

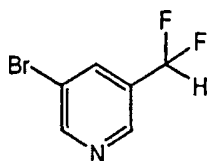
**[0556]** Eine Lösung des Oxazols aus dem obigen Schritt (1,08 g, 2,33 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (916 mg, 2,33 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde 28 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 30/1 als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben. (LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 857,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 6,8 ml, 6,8 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und Kaliumhydroxidlösung (1 N, 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  8,79 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 5H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,80 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,07-2,11 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 817,4.

## BEISPIEL 89

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethyl)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

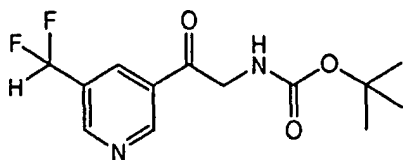


## Schritt A



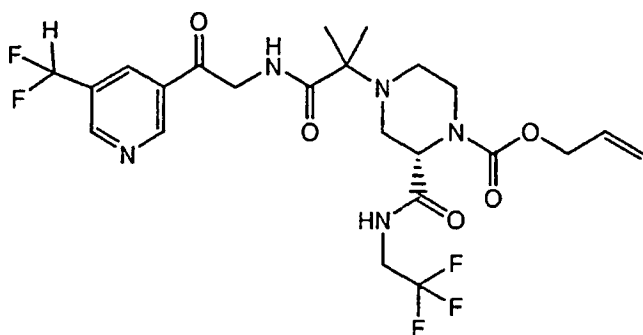
**[0557]** Zu einer Lösung des Brompyridins aus Beispiel 59, Schritt D, (1 g, 5,38 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde [Bis(2-methoxyethyl)amino]schwefeltrifluorid (1,5 ml, 8,06 mmol) zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Kaliumhydroxidlösung (1 N, 50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ether = 2/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weiße Kristalle zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (dt,  $J$  = 2,1, 53,0 Hz, 1H). LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 208,0, 210,0.

## Schritt B



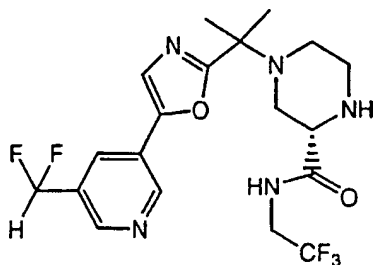
**[0558]** Zu einer Lösung von Brompyridin aus dem vorherigen Schritt (1,58 g, 7,63 mmol) in wasserfreiem THF (20 ml) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (2,0 M in THF, 4,96 ml, 9,92 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methamid (833 mg, 3,82 mmol) zugegeben. Es wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^{+}+1$ ) (EI) 287,2.

## Schritt C



**[0559]** Das geschützte Aminoketon aus dem vorherigen Schritt (1,0 g, 3,49 mmol) wurde 6 Stunden mit einer Lösung von 20% TFA in Methylenchlorid (10 ml) bei Raumtemperatur behandelt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in DMF (10 ml) gelöst. Die Carbonsäure von Beispiel 66, Schritt D, (1,33 g, 3,49 mmol), PyBop (3,63 g, 6,98 mmol) und HOAt (0,95 g, 6,98 mmol) wurden zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde N,N-Diisopropylethylamin (3,65 ml, 21 mmol) zugegeben. Es wurde 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Methylenchlorid (200 ml) verdünnt und mit Wasser (100 ml), 1 N Kaliumhydroxidlösung (100 ml) und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^{+}+1$ ) (EI) 550,5.

## Schritt D



**[0560]** Das Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (1,1 g, 2,0 mmol) wurde mit rauchender Schwefelsäure (20% freies  $\text{SO}_3$ , 3 ml) 10 Minuten bei 60°C behandelt. Anschließend wurde es in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 Hz):  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,05-8,06 (m, 1H), 8,03-6,04 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,80 (t,  $J$  = 56,0 Hz, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 2H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). LC-MS ( $M^{+}+1$ ) (EI) 447,2.

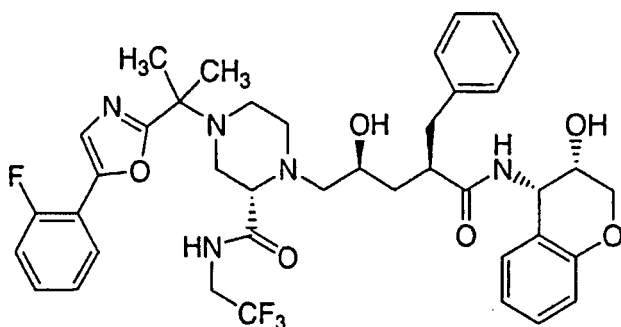
## Schritt E

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethyl)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

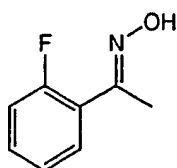
**[0561]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (330 mg, 0,74 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (290 mg, 0,74 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde 20 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 30/1 als Elutionsmittel gereinigt, um einen weißen Feststoff zu ergeben. (LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 841,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 2,0 ml, 2,0 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und Kaliumhydroxidlösung (1 N, 100 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 Hz):  $\delta$  9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 5H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,80 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 801,4.

## BEISPIEL 90

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(2-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

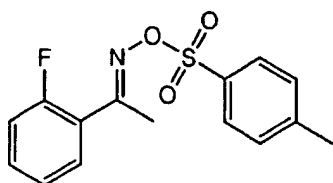


## Schritt A



**[0562]** Zu einer Lösung von 2'-Fluoracetophenon (40 g, 290 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (30,2 g, 434 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Natriumhydroxid (17,4 g, 434 mmol) zugegeben. Nach 12-stündigem Refluxieren wurde sie eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Hz):  $\delta$  7,44 (dt,  $J$  = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,16 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J$  = 8,5, 11,2 Hz, 1H), 2,21 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 3H). LC-MS ( $M^+$ +1) (EI) 154,1.

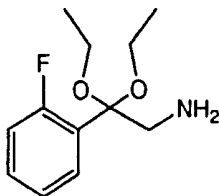
## Schritt B





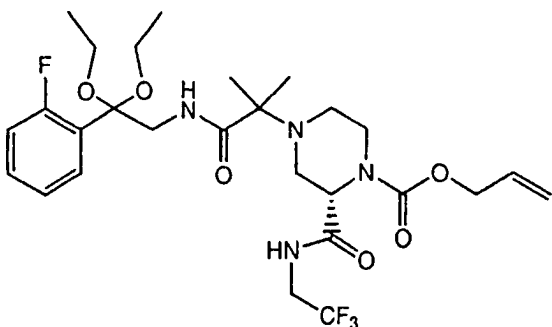
**[0563]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (42,0 g, 273,4 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (65,2 g, 341,7 mmol) in wasserfreiem Pyridin (100 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt, um etwas Niederschlag zu ergeben. Gekühltes Wasser (1 l) wurde zugegeben, wobei die Auflösung des ursprünglichen Niederschlages und die Bildung eines neuen Niederschlages beobachtet wurden. Es wurde eine Stunde gerührt und dann filtriert, der resultierende Feststoff wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  7,93 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,15 (dt,  $J = 1,0, 7,6$  Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (d,  $J = 1,8$  Hz, 3H).

## Schritt C



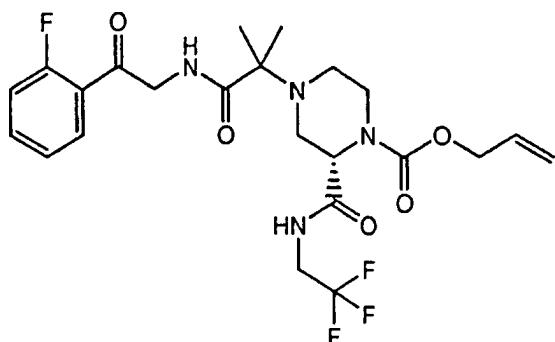
**[0564]** Zu einer Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (63,9 g, 207,9 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde Kaliummethoxid (18,8 g, 218,3 mmol) in Ethanol (800 ml) bei 0°C zugegeben. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt, wobei ein Niederschlag beobachtet wurde. Anschließend wurde mit wasserfreiem Ether (1 l) verdünnt und filtriert. In das Filtrat wurde 30 Minuten lang HCl-Gas geleitet, um etwas Niederschlag zu ergeben. Es wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (1 l) und 1 N Kaliumhydroxidlösung (pH = 10) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingeeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,73 (dt,  $J = 1,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,16 (dt,  $J = 1,4, 7,8$  Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 3,37-3,54 (m, 4H), 3,15 (s, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 182,2, 228,2.

## Schritt D



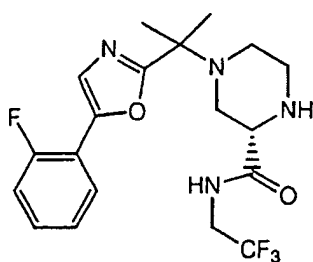
**[0565]** Eine Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D, (1,5 g, 3,09 mmol), von O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (2,8 g, 7,42 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,0 g, 7,42 mmol) und Diisopropylethylamin (2,7 ml, 15,5 mmol) in DMF (10 ml) wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (844 mg, 3,71 mmol) wurde zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (500 ml) und Wasser (500 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (500 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7,66 (dt,  $J = 1,6, 7,8$  Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,21 (breites s, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 4,60 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 591,2, 544,2.

## Schritt E



**[0566]** Zu einer Lösung des Ketals aus dem vorherigen Schritt (1,4 g, 2,37 mmol) in THF (10 ml) wurde Salzsäure (6 N, 20 ml) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 50°C wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,42 (breites s, 1H), 7,93 (dt, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,65 (breites s, 1H), 5,95 (breites s, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 3,7, 11,8 Hz, 1H), 2,33 (dt, J = 3,3, 11,8 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 517,5.

## Schritt F



**[0567]** Schwefelsäure (doppelt destilliert, 8 ml) wurde mit Phosphorpentoxid (651 mg, 2,3 mmol) behandelt und zu dem Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (790 mg, 1,53 mmol) zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei 100°C wurde die Reaktionslösung in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz): δ 8,19 (breites s, 1H), 7,73 (dt, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,15-7,27 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 2,49-3,52 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 415,2.

## Schritt G

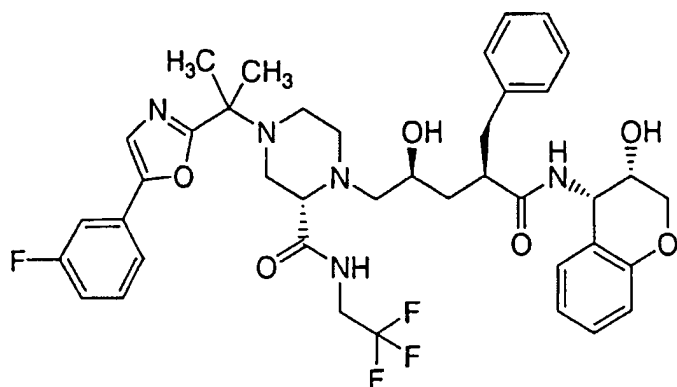
(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(2-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0568]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (330 mg, 0,80 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (344 mg, 0,80 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde 14 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um einen hellen Feststoff zu ergeben. (LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 808,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 1,90 ml, 1,90 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 Hz): δ 7,79 (dt, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 6H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,5

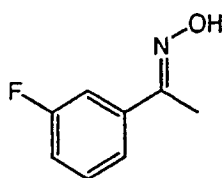
Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 768,4.

## BEISPIEL 91

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(3-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

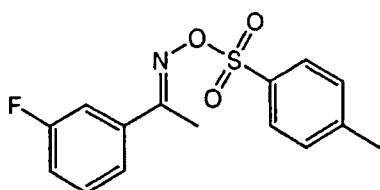


## Schritt A



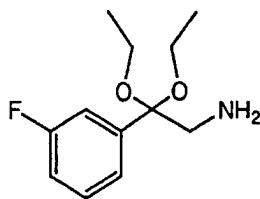
**[0569]** Zu einer Lösung von 3'-Fluoracetophenon (35 g, 253,4 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (26,4 g, 380 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Natriumhydroxid (15,2 g, 380 mmol) zugegeben. Nach 12-stündigem Refluxieren wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 Hz):  $\delta$  7,44-4,49 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 154,1.

## Schritt B



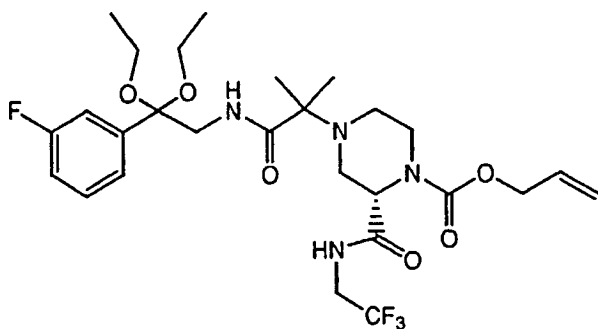
**[0570]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (38,7 g, 252,6 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (60,2 g, 316 mmol) in wasserfreiem Pyridin (100 ml) wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei etwas Niederschlag erhalten wurde. Gekühltes Wasser (1 l) wurde zugegeben, wobei das Auflösen des ursprünglichen Niederschlags und die Bildung eines neuen Niederschlags beobachtet wurden. Es wurde eine Stunde gerührt und dann filtriert, mit gekühltem Wasser gewaschen und unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (d, 3 = 1,8 Hz, 3H).

## Schritt C



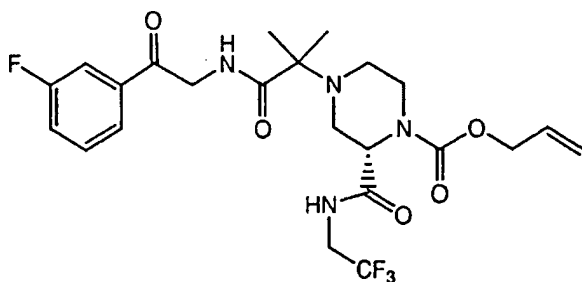
**[0571]** Zu einer Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (66,0 g, 214,8 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde Kaliummethoxid (19,4 g, 225,5 mmol) in Ethanol (800 ml) bei 0°C zugegeben. Sie wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt, wobei ein Niederschlag beobachtet wurde. Anschließend wurde sie mit wasserfreiem Ether (1 l) verdünnt und filtriert. In das Filtrat wurde 30 Minuten lang Chlorwasserstoffgas geleitet, um etwas weißen Niederschlag zu ergeben. Es wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (1 l) und 1 N Kaliumhydroxidlösung (pH = 10) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingeeengt und im Vakuum destilliert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 7,25-7,38 (m, 3H), 6,98-7,04 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 182,2, 228,2.

## Schritt D



**[0572]** Eine Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D, (1,5 g, 3,09 mmol), von O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (2,8 g, 7,42 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,0 g, 7,42 mmol) und Diisopropylethylamin (2,7 ml, 15,5 mmol) in DMF (10 ml) wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (844 mg, 3,71 mmol) wurde zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (500 ml) und Wasser (500 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (500 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,29-7,38 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,19 (breites s, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 5,97 (breites s, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 591,2, 544,2.

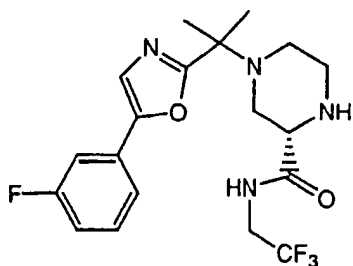
## Schritt E



**[0573]** Zu einer Lösung des Ketals aus dem vorherigen Schritt (1,5 g, 2,54 mmol) in THF (10 ml) wurde Salzsäure (6 N, 20 ml) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 50°C wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat

(200 ml) verdünnt und mit 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,42 (breites s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,63 (breites s, 1H), 5,95 (breites s, 1H), 5,28-5,37 (m, 2H), 4,90 (dd,  $J = 7,1, 22,7$  Hz, 1H), 4,82 (breites s, 1H), 4,69 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 4,51 (dd,  $J = 4,0, 8,6$  Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,65 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,86 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 2,43 (dd,  $J = 3,9, 11,8$  Hz, 1H), 2,34 (dt,  $J = 3,2, 11,8$  Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 517,5.

## Schritt F



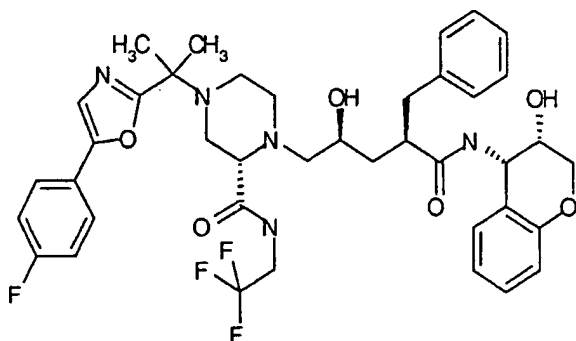
**[0574]** Schwefelsäure (doppelt destilliert, 8 ml) wurde mit Phosphorpentoxid (730 mg, 2,57 mmol) behandelt und zu dem Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (884 mg, 1,71 mmol) zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei 60°C wurde die Reaktionslösung in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz): LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 415,2.

## Schritt G

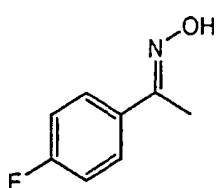
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(3-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0575]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (501 mg, 1,21 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (522 mg, 1,21 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde 14 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um einen hellen Feststoff zu ergeben. (LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 808,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 5,5 ml, 5,5 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz):  $\delta$  7,49-7,53 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 5H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,80 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,13 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,39 (m, 1H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 768,4.

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

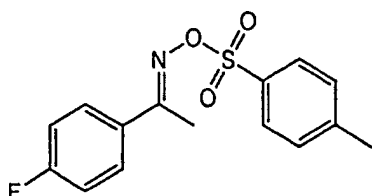


## Schritt A



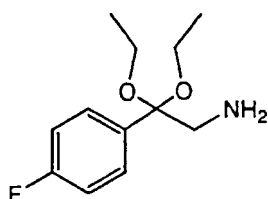
**[0576]** Zu einer Lösung von 4'-Fluoracetophenon (40 g, 289,6 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (24,2 g, 348 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Natriumhydroxid (17,4 g, 434 mmol) zugegeben. Nach 12-stündigem Refluxieren wurde eingengt. Der Rückstand wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 Hz):  $\delta$  7,67 (dd,  $J$  = 5,7, 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 154,1.

## Schritt B



**[0577]** Eine Lösung des Oxims aus dem vorherigen Schritt (42,7 g, 279 mmol) und p-Toluolsulfonylchlorid (66,6 g, 349 mmol) in wasserfreiem Pyridin (100 ml) wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei etwas Niederschlag erhalten wurde. Gekühltes Wasser (1 l) wurde zugegeben, wobei das Auflösen des ursprünglichen Niederschlags und die Bildung eines neuen Niederschlags beobachtet wurden. Er wurde eine Stunde gerührt und dann filtriert, und der resultierende Feststoff wurde mit gekühltem Wasser gewaschen und unter Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um die Titelverbindung als einen hellen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  7,94 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,37 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 3H).

## Schritt C

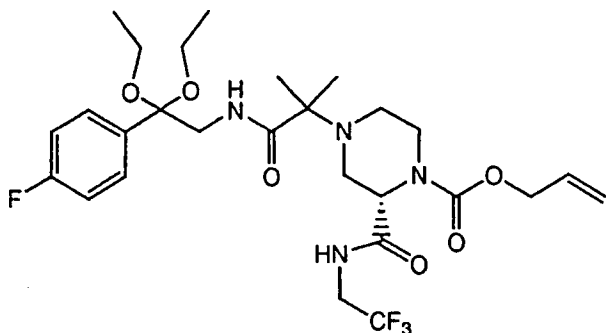


**[0578]** Zu einer Lösung des Tosylamids aus dem vorherigen Schritt (71,5 g, 232,7 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde Kaliummethoxid (21,1 g, 244,3 mmol) in Ethanol (800 ml) bei 0°C zugegeben. Es wurde langsam auf

Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt, wobei ein Niederschlag beobachtet wurde.

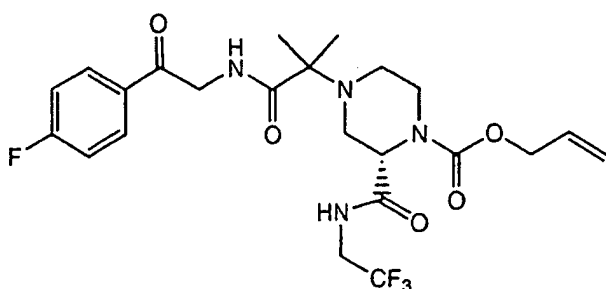
**[0579]** Anschließend wurde mit wasserfreiem Ether (1 l) verdünnt und filtriert. In das Filtrat wurde 30 Minuten lang Chlorwasserstoffgas geleitet, um etwas weißen Niederschlag zu ergeben. Es wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (1 l) und 1 N Kaliumhydroxidlösung (pH = 10) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde eingeeengt und im Vakuum destilliert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 7,48-7,53 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 3,35-3,52 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 182,2, 228,2.

#### Schritt D



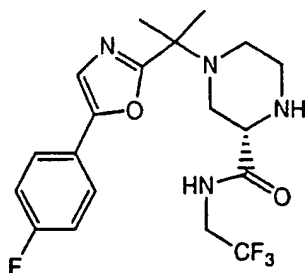
**[0580]** Eine Lösung der Carbonsäure aus dem Beispiel 66, Schritt D, (1,5 g, 3,09 mmol), von O-Benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (2,8 g, 7,42 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1,0 g, 7,42 mmol) und Diisopropylethylamin (2,7 ml, 15,5 mmol) in DMF (10 ml) wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Aminoacetal aus dem vorherigen Schritt (843 mg, 3,71 mmol) wurde zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat (500 ml) und Wasser (500 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (500 ml) und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,50-7,55 (m, 2H), 7,16 (breites s, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 5,97 (breites s, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 4,67 (breites s, 2H), 4,60 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,40-3,67 (m, 3H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 591,2, 544,2.

#### Schritt E



**[0581]** Zu einer Lösung des Ketals aus dem vorherigen Schritt (1,5 g, 2,54 mmol) in THF (10 ml) wurde Salzsäure (6 N, 20 ml) zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 50°C wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,21 (breites s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 7,18 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,63 (breites s, 1H), 5,95 (breites s, 1H), 5,28-5,37 (m, 2H), 4,90 (dd,  $J = 7,1, 22,7$  Hz, 1H), 4,82 (breites s, 1H), 4,69 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 4,51 (dd,  $J = 4,0, 8,6$  Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,65 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,86 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 2,42 (dd,  $J = 3,9, 11,8$  Hz, 1H), 2,34 (dt,  $J = 3,2, 11,8$  Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 517,5.

## Schritt F



**[0582]** Schwefelsäure (doppelt destilliert, 8 ml) wurde mit Phosphorpentoxid (573 mg, 2,57 mmol) behandelt und zu dem Ketoamid aus dem vorherigen Schritt (695 mg, 1,35 mmol) zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei 60°C wurde die Reaktionslösung in einen Überschuss Eis gegossen. Festes Kaliumhydroxid wurde unter Rühren bis pH = 12 zugegeben. Es wurde mit Ethylacetat (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinte organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol = 10/1 als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 Hz): LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 415,2.

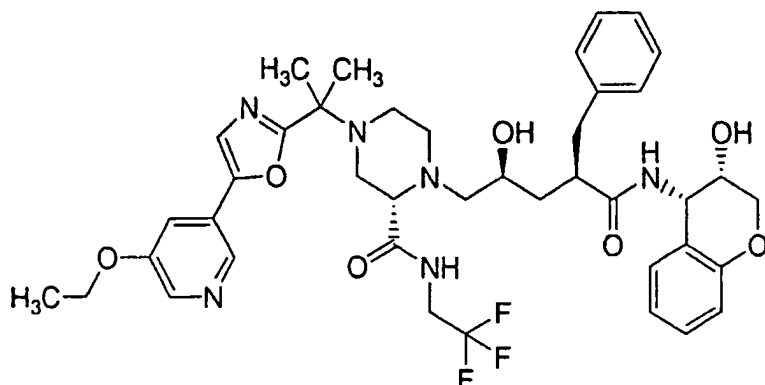
## Schritt G

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-γ-hydroxy-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0583]** Eine Lösung des Oxazols aus dem vorherigen Schritt (331 mg, 0,80 mmol) und des Epoxids aus Beispiel 1, Schritt P, (344 mg, 0,80 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde 14 Stunden refluxiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Hexanen/Ethylacetat = 1/2 als Elutionsmittel gereinigt, um einen hellen Feststoff zu ergeben. (LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 808,4. Der erhaltene Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Chlorwasserstoff in Ether (1 N, 3,5 ml, 3,5 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 Hz): δ 7,70-7,74 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,13-7,25 (m, 8H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,33-1,39 (m, 1H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 768,4.

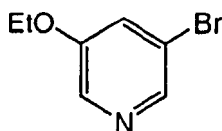
## BEISPIEL 93

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[5-(5-ethoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



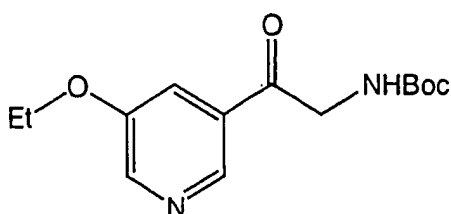


## Schritt A



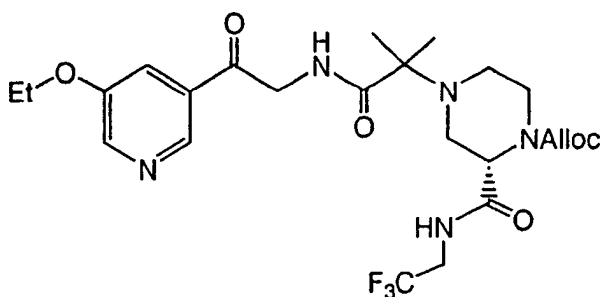
**[0584]** Zu einer auf 0°C gekühlten gerührten Lösung von 3,5-Dibrompyridin (9,0 g, 38 mmol) in DMF (100 ml) wurde eine Lösung von Natriumethoxid in Ethanol (21 Gew.-%, 63,31 ml, 190 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei 90°C refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von Wasser (100 ml) gequencht. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 9 eingestellt. Die resultierende Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (300 ml) gelöst und vier Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wurde durch Flashchromatographie mit 1:1 Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (3,0 g) zu ergeben. LC-MS ( $M^{+}+1$ ) (EI) 202,2.

## Schritt B



**[0585]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (3,41 g, 16,87 mmol) in trockenem THF (5 ml) wurde tropfenweise Isopropylmagnesiumchlorid (11 ml, 21,94 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wonach N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methamid (1,84 g, 8,43 mmol) als Feststoff zugegeben wurde. Die Reaktion wurde nach 3 Stunden mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequencht. Die resultierende Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 1:1 Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (1,88 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,48 (br. s, 1H), 4,69 (d,  $J = 4,1$  Hz, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (t, 3H). LC-MS ( $M^{+}+1$ ) (EI) 281,1.

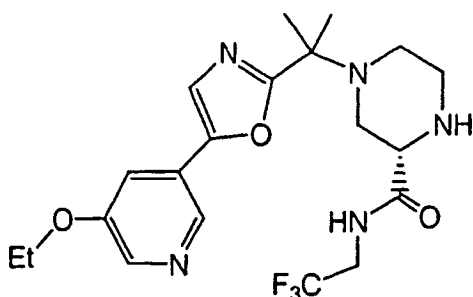
## Schritt C



**[0586]** Zu dem Zwischenprodukt aus Schritt B (257 mg, 0,91 mmol) wurde 30%ige Trifluoressigsäure in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand azeotrop mit Chloroform (3×) getrocknet. Zu der gerührten Lösung des Rückstandes in Dichlormethan wurden die Säure aus Beispiel 66, Schritt D, (419 mg, 1,1 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (150 mg, 1,1 mmol) und Benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (572 mg, 1,1 mmol) zugegeben. N,N-Diisopropylethylamin (951  $\mu\text{l}$ , 5,46 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 4:1 Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (300 mg) als einen weißen

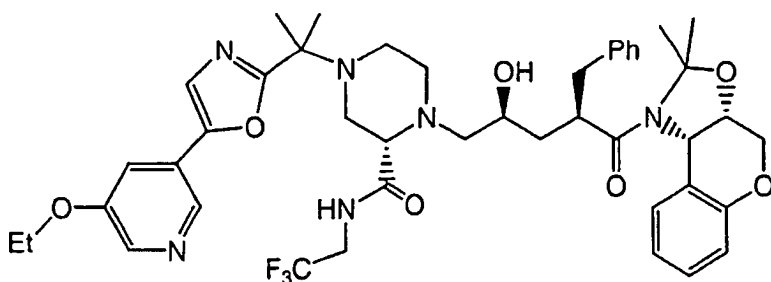
Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 544,2.

#### Schritt D



**[0587]** Zu dem Zwischenprodukt aus Schritt C (300 mg, 0,55 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (1 ml) zugegeben. Die resultierende Aufschlämmung wurde 30 Minuten auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf -10°C abgekühlt und sehr langsam mit Eiswasser (5 ml) versetzt. Die resultierende Lösung wurde durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid bis pH = 10 basisch gemacht. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und verworfen wurde. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 100% Ethylacetat und anschließend 5% 2,0 M Ammoniak/Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die erwünschte Verbindung (62 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 442,2.

#### Schritt E



**[0588]** Eine gerührte Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt D (62 mg, 0,14 mmol) und des Zwischenprodukts aus Beispiel 1, Schritt P, (55,26 mg, 0,14 mmol) in Ethanol (1 ml) wurde 16 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Reaktion wurde im Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol-Ethylacetat gereinigt, um das erwünschte Produkt (70 mg) als einen gelben Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,26 (br. s, 1H), 8,5 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,3 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,22 (t,  $J = 6,9$ , 7,1 Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 6,6$ , 7,1 Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,7 (m, 2H), 5,72 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 4,46 (dd,  $J = 2,5$ , 12,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32 (br. s, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 3H), 3,15-3,2 (m, 2H), 2,96 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,3-2,7 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,5 (t, 3H), 1,28 (s, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 835,5.

#### Schritt F

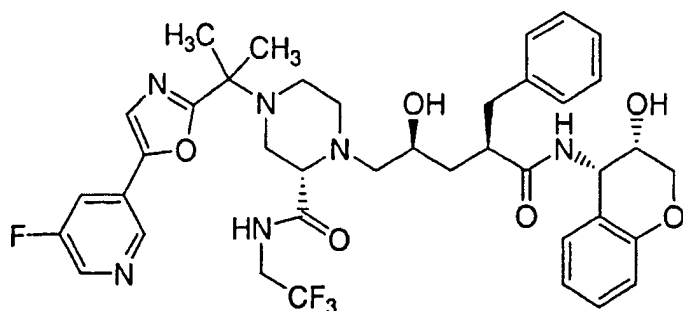
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-ethoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0589]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (70 mg, 0,084 mmol) in Methanol (3 ml) wurde eine Lösung von 1,0 M HCl in Ether (1 ml, 1 mmol) gegeben und die resultierende Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende dieses Zeitraums wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (10 ml) gelöst und mit 1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 4% Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (42 mg).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,25 (br. s, 1H), 8,5 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,23-7,4 (m, 7H), 7,13 (t,  $J = 7,1$ , 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,1 (m, 3H), 3,8 (m, 3H), 3,4 (br. s, 1H), 3,1 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 2,65-2,8 (m, 4H), 2,49 (br. d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,15 (br. s, 1H), 1,95 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,51 (t, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI)

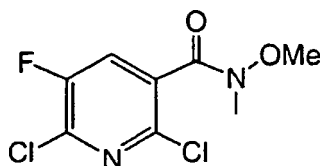
795,3.

## BEISPIEL 94

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-fluor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

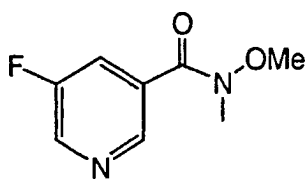


Schritt A



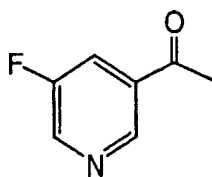
**[0590]** Zu einer gerührten Lösung von 2,6-Dichlor-5-fluornicotinsäure (10 g, 47,62 mmol) und N-Methoxy-N-methylamin (5,57 g, 57,14 mmol) in Dichlormethan wurden 4-Dimethylaminopyridin (58 mg, 0,47 mmol)-N,N-diisopropylethylamin (16,58 ml, 95,23 mmol) und EDC (9,12 g, 46,62 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N HCl und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 50% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (10,58 g) als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 7,54 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 253,2.

Schritt B



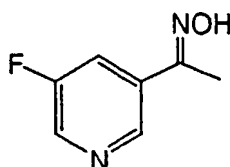
**[0591]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (10,58 g, 41,81 mmol) in Ethanol (150 ml) wurden Ammoniumformiat (13,18 g, 209 mmol), Ameisensäure (5 ml) und 10% Palladium auf Kohle (1,0 g) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 16 Stunden auf 65°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Celitekissen filtriert. Der Rückstand wurde mit Ethanol (50 ml) gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 40% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung zu ergeben (6,5 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 4,4, 8,6$  Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,4 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 185,3.

## Schritt C



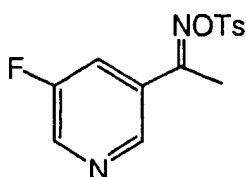
**[0592]** Zu einer auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlten gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt B (4,3 g, 22,8 mmol) in wasserfreiem THF wurde Methylmagnesiumbromid (48,85 ml, 68,4 mmol, 1,4 M in THF) zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet. Die resultierende zweiphasige Mischung wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 30% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (2,7 g) als ein farbloses Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,68 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 140,1.

## Schritt D



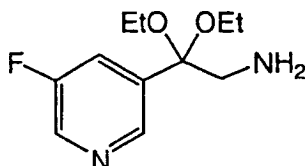
**[0593]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt C (5,25 g, 37,73 mmol) in Ethanol (50 ml) wurden Hydroxylamin-Hydrochlorid (2,97 g, 42,79 mmol) und Natriumhydroxid (1,71 g, 42,79 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde zwei Stunden refluxiert, wobei ein Niederschlag ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Ethanol ( $3 \times 100$  ml) gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die erwünschte Verbindung (5,7 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,0 (br. s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 155,2.

## Schritt E



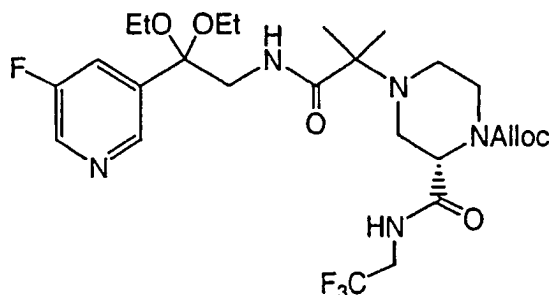
**[0594]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt D (5,7 g, 36,97 mmol) in Pyridin (20 ml) wurde para-Toluolsulfonylchlorid (8,81 g, 46,22 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende dieses Zeitraums wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Eiswasser ( $3 \times 250$  ml) und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Toluol (5×) azeotrop behandelt, um die erwünschte Verbindung (11,0 g) als ein hellbraunes Öl zu ergeben. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 309,2.

## Schritt F



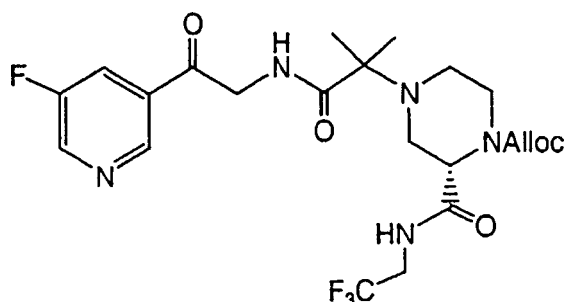
**[0595]** Zu einer auf 0°C gekühlten gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (11,0 g, 35,67 mmol) in trockenem Ethanol (100 ml) wurde tropfenweise durch einen Zugabetrichter eine Lösung von Kaliummethoxid (3,22 g, 37,45 mmol) in Ethanol (200 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt und mit wasserfreiem Ether (100 ml) versetzt. Ein langsamer Strom Chlorwasserstoffgas wurde 3 Stunden durch die Lösung geleitet. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst und mit 1 N Kaliumhydroxid gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 5% 2,0 M Ammoniak/Methanol-Ethylacetat gereinigt, um das erwünschte Produkt (5,0 g) als ein braunes Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,25 (m, 6H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 229,2.

## Schritt G



**[0596]** Zu einer gerührten Lösung des aus Schritt F erhaltenen Zwischenprodukts (2,0 g, 8,76 mmol) in 1:1 DMF/DCM (10 ml) wurden das aus Beispiel 66, Schritt D, erhaltene Zwischenprodukt (5,06 g, 10,51 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (1,8 g, 13,14 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (2,28 ml, 13,14 mmol) und Benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (5,46 g, 10,51 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst und mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (2×) und Salzlösung (1×) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 70% Ethylacetat-Hexane gereinigt, um das erwünschte Produkt (4,84 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,34 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,65 (br. s, 3H), 4,1 (br. s, 1H), 4,0 (br. s, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,29 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 2,8 (br. s, 1H), 2,6 (br. d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,3 (br. s, 1H), 2,1 (br. s, 1H), 1,2 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+23) (EI) 614,3.

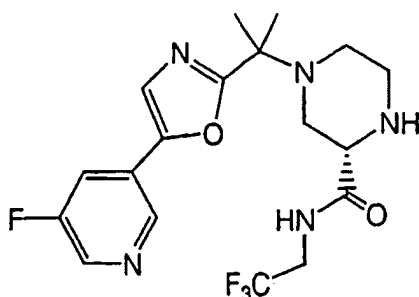
## Schritt H



**[0597]** Zu einer gerührten Lösung des aus Schritt G erhaltenen Zwischenprodukts (4,84 g, 8,18 mmol) in THF (20 ml) wurde 6 N HCl (20 ml) zugegeben und die resultierende Mischung drei Stunden auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Eine Lösung von 6 N NaOH wurde bis pH = 12 zugegeben. Die resultierende zweiphasige Mischung wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert, die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 70% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um das erwünschte Produkt (4,0 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,66 (br. s, 1H), 8,34 (br. s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (br. s, 1H), 5,91 (br. s, 1H), 5,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,62 (br. s, 2H), 4,54 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (br. s, 1H), 3,2 (br. s, 1H), 2,86 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,4 (br. s, 1H), 2,25 (t, 1H), 1,24 (s, 6H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1)

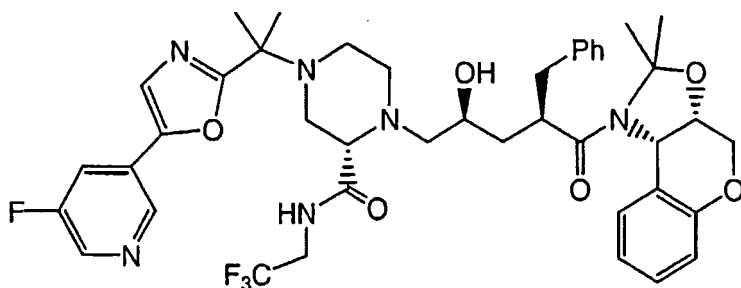
(EI) 518,3.

## Schritt I



**[0598]** Zu dem Zwischenprodukt aus Schritt H (2,5 g, 4,83 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (4 ml) zugegeben. Die resultierende Aufschlämmung wurde 15 Minuten auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf -10°C abgekühlt und sehr langsam mit Eiswasser (5 ml) versetzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von festem Kaliumhydroxid auf 10 eingestellt. Ein weißer Niederschlag fiel aus, der abfiltriert und verworfen wurde. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (4×) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (1×) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 100% Ethylacetat und anschließend 5% 2,0 M Ammoniak/Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die erwünschte Verbindung (1,1 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,07 (br. s, 1H), 7,63 (dt, J = 2,0, 2,3, 8,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 3,2, 5,9 Hz, 1H), 2,9-3,0 (m, 3H), 2,8 (dd, J = 5,9, 11,4 Hz, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (s, 6H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 416,3.

## Schritt J



**[0599]** Eine gerührte Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt I (1,1 g, 2,65 mmol) und des Zwischenprodukts aus Beispiel 1, Schritt P, (1,04 g, 2,65 mmol) in Ethanol (35 ml) wurde 16 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet und durch Flashchromatographie unter Verwendung von 100% Ethylacetat und anschließend 5% 2,0 M Ammoniak in Methanol-Ethylacetat gereinigt, um das erwünschte Produkt (1,1 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 9,19 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,3, 9,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,1, 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 3,2, 8,1 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,69 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,4 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,21 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (br. t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,4-2,7 (m, 4H), 1,7 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,27 (s, 3H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 809,3.

## Schritt K

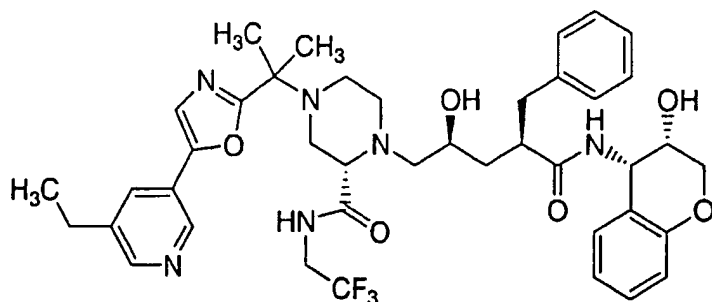
(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[5-(5-fluor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0600]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt J (1,1 g, 1,35 mmol) in Methanol (20 ml) wurde eine Lösung von 1,0 M HCl in Ether (17,5 ml, 17,5 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende dieses Zeitraums wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, mit 1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 100% Ethylacetat und anschließend 5% 2,0 M Ammoniak/Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die

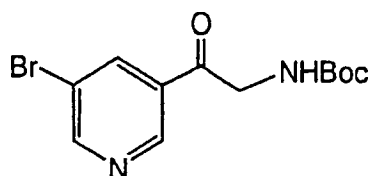
Titelverbindung (80 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,19 (br. s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 5H), 7,12 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,8 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,0-4,4 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,5 (br. s, 1H), 3,45 (br. s, 1H), 3,13 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 4H), 2,48 (br. d,  $J = 11,9$  Hz, 2H), 2,19 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 1,94 (t,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 1,63 (s, 6H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 769,4.

## Beispiel 95

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-ethyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

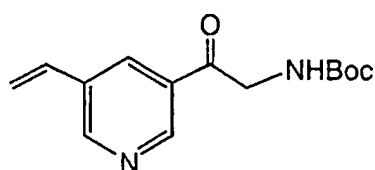


## Schritt A



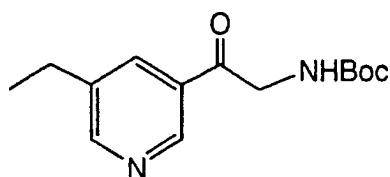
**[0601]** Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 3,5-Dibrompyridin (15 g, 63,31 mmol) in trockenem THF (100 ml) wurde tropfenweise Isopropylmagnesiumchlorid (41 ml, 82,31 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wonach N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methylamid (6,9 g, 31,65 mmol) als ein Feststoff zugegeben wurde. Die Reaktion wurde nach 3 Stunden mit gesättigtem Ammoniumchlorid gequenchet. Die resultierende Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 15% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (7,0 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 315,3.

## Schritt B



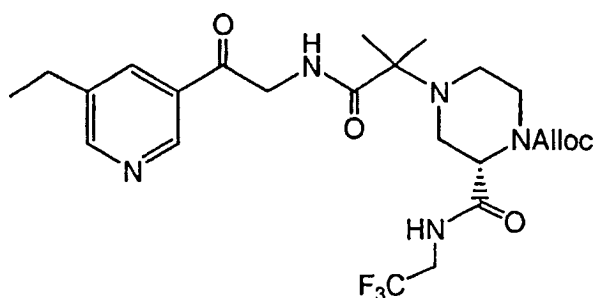
**[0602]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (5,1 g, 16,18 mmol) in Toluol (120 ml) wurde Tri-n-butylvinylstannan (5,7 ml, 19,41 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (935 mg, 0,81 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde unter einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit einer gesättigten Lösung von Kaliumfluorid (120 ml) versetzt und die resultierende zweiphasige Mischung 45 Minuten kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde mit Diethylether (3 $\times$ ) extrahiert, die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 35% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (3,16 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,81 (dd,  $J = 11, 17,6$  Hz, 1H), 5,98 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 4,71 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 1,5 (s, 9H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 263,2.

## Schritt C



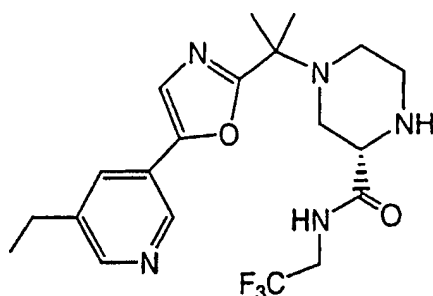
**[0603]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt B (2,0 g, 3,81 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 10% Pd/C (350 mg) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Wasserstoff (1 Atmosphäre) gerührt. Nach 3 Stunden wurde die Reaktion durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, um die erwünschte Verbindung (2,0 g) zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,0 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,7 (q, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (t, 3H).

## Schritt D



**[0604]** Zu dem Zwischenprodukt aus Schritt C (1,0 g, 3,78 mmol) wurde 30%ige Trifluoressigsäure in Dichlormethan (10 ml) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Toluol (3×) und anschließend Chloroform (3×) azeotrop getrocknet. Zu einer Lösung des Rückstandes in 1:1 DMF/DCM (8 ml) wurden das Zwischenprodukt aus Beispiel 66, Schritt D, (911 mg, 1,89 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (386 mg, 2,84 mmol) und Benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (985 mg, 1,89 mmol) zugegeben. N,N-Diisopropylethylamin (1,97 ml, 11,34 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die resultierende Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (20 ml) verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 4:1 Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um die erwünschte Verbindung (650 mg) als ein Öl zu ergeben. LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 528,2.

## Schritt E

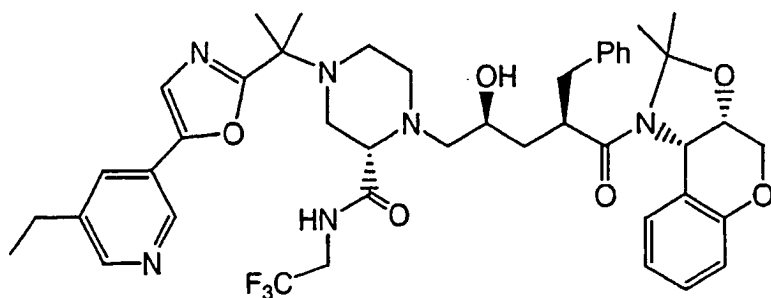


**[0605]** Zu dem Zwischenprodukt aus Schritt D (300 mg, 0,56 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (1 ml) gegeben. Die resultierende Aufschlämmung wurde 15 Minuten auf 50°C erwärmt. Die Reaktion wurde auf -10°C abgekühlt und sehr langsam mit Eiswasser (5 ml) versetzt. Der pH-Wert der resultierenden Lösung wurde durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid auf 10 eingestellt. Ein weißer Niederschlag fiel aus, der abfiltriert und verworfen wurde. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (1×) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie unter Verwendung von 5% 2,0 M Ammoniak/Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die erwünschte Verbindung (100 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,74 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,34



(s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,75 (q, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,3 (t, 3H).  
LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 426,2.

## Schritt F



**[0606]** Eine Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (100 mg, 0,24 mmol) und des Zwischenprodukts aus Beispiel 1, Schritt P, (93 mg, 0,24 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde 16 Stunden auf 70°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet und durch Flashchromatographie unter Verwendung von 80% Ethylacetat-Hexanen gereinigt, um das erwünschte Produkt (100 mg) als einen Feststoff zu ergeben. LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 819,3.

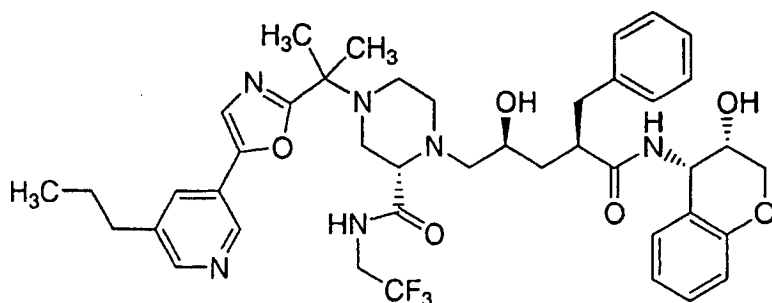
## Schritt G

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-ethyl-3-pyridinyl)-2-oxazoly]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

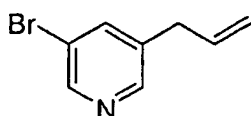
**[0607]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt F (100 mg, 0,122 mmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung von 1,0 M HCl in Ether (3,22 ml, 3,22 mmol) gegeben und die resultierende Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Ende dieser Zeitspanne wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (10 ml) gelöst und mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit 5% Methanol-Ethylacetat gereinigt, um die Titelverbindung (55 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz): 9,3 (br. s, 1H), 8,72 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,84 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,03 (br. s, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,0-4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 3H), 3,15 (br. s, 1H), 2,9 (m, 5H), 2,8 (m, 3H), 2,6 (q, 2H), 2,55 (br. s, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,33 (t, 3H). LC-MS ( $M^+ + 1$ ) (EI) 779,4.

## BEISPIEL 96

( $\alpha R, \gamma S, 2S$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-propyl-3-pyridinyl)-2-oxazoly]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

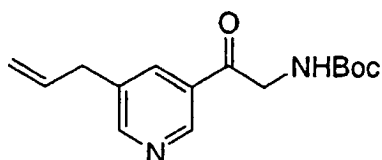


## Schritt A



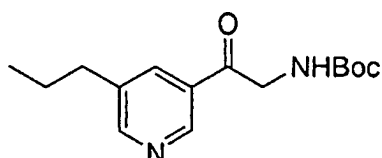
**[0608]** Zu einer Lösung von 3,5-Dibrompyridin (2,0 g, 8,44 mmol) in THF (4 ml) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 5,49 ml, 10,98 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Kupfercyanid (151 mg, 1,69 mmol) und Lithiumchlorid (143 mg, 3,37 mmol) wurden als Feststoff zugegeben. Die Reaktion wurde in einem Wasserbad abgekühlt und mit Allylbromid (0,804 ml, 9,29 mmol) versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt, mit wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:4 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 3,40 (m, 2H).

## Schritt B



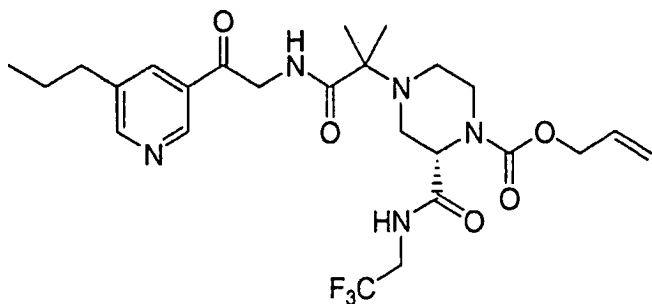
**[0609]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (1,4 g, 7,07 mmol) in THF (3,3 ml) wurde mit Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 4,59 ml, 9,19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. N-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methylamid (0,77 g, 3,53 mmol) wurde in THF (4 ml) zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:4 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 3,47 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,90 (t, 2H), 1,48 (s, 9H).

## Schritt C



**[0610]** Das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (1,3 g, 4,71 mmol) in MeOH (20 ml) wurde mit 10% Palladium auf Kohle (250 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter einem Wasserstoffballon gerührt. Nach einer halben Stunde wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (t, 3H).

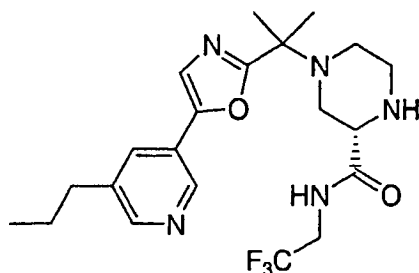
## Schritt D



**[0611]** Das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (100 mg, 0,36 mmol) wurde in TFA in Methylenchlorid (30%ig, 10 ml) bei Raumtemperatur 30 Minuten behandelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet und drei Mal mit Chloroform azeotrop destilliert. Die resultierende Mischung wurde in DMF (3 ml) gelöst und mit dem wie in Beispiel 66, Schritt D, hergestellten Zwischenprodukt (114 mg, 0,30 mmol), Py-Bop (374 mg, 0,72 mmol), HOAt (98 mg, 0,72 mmol) und DIEA (376  $\mu\text{l}$ , 2,16 mmol) versetzt. Die Reaktionsmi-

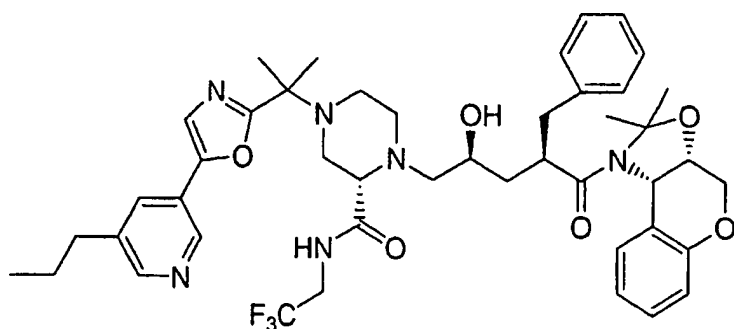
sung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die rohe Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das Produkt mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, Mischung aus Rotameren R1 und R2 im Verhältnis 2:1): 9,12 (s, 0,33H, R2), 9,00 (s, 0,67H, R1), 8,64 (s, 0,67H, R1), 8,57 (s, 0,33H, R2), 8,22 (s, 0,33H, R2), 8,03 (s, 0,67H, R1), 5,94 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1,33H), 4,91-4,52 (m, 3,67H), 4,20-3,20 (m, 6H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,75-2,72 (t, 0,66H, R2), 2,69-2,66 (t, 1,34H, R1), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,78-1,74 (q, 0,66H, R2), 1,7-1,67 (q, 1,34H, R1), 1,27-1,24 (m, 6H), 1,04-1,01 (t, 0,99H, R2), 0,98-0,96 (t, 2,01H, R1).

## Schritt E



**[0612]** Zu dem in Schritt D hergestellten Zwischenprodukt (300 mg, 0,554 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (7 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei 60°C gerührt und dann langsam unter Rühren in Eiswasser gegossen. Die Mischung wurde mit Kaliumhydroxid bis pH 12 basisch gemacht. Das Produkt wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:22 Ammoniak in MeOH (2 M)/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,68-2,65 (t, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,02-0,99 (t, 3H).

## Schritt F



**[0613]** Das in Schritt E hergestellte Zwischenprodukt (94 mg, 0,213 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Zwischenprodukt (84 mg, 0,213 mmol) in Methanol (2 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,28 (br. s, NH, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 7H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 5,71 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 4,46-4,10 (m, 3H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,54-2,42 (m, 17H), 1,81-1,45 (m, 14H), 1,03-1,00 (t, 3H).

## Schritt G

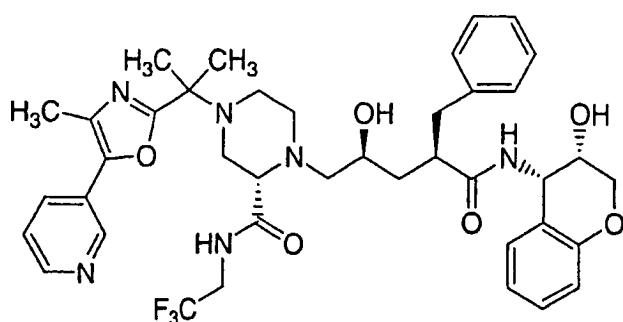
( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-propyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0614]** Zu einer Lösung des in Schritt F erhaltenen Zwischenprodukts (65 mg, 0,078 mmol) in Methanol (3,4 ml) wurde 1 M HCl in Ethylether (1,3 ml, 1,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur

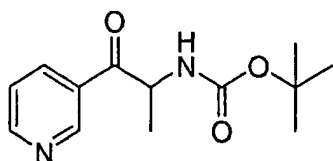
peratur gerührt. Nach 5 Stunden wurde die Mischung mit 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 3% 2 M Ammoniak in Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,24 (br. s, NH, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,36-2,44 (m, 14H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 7H), 1,02-0,99 (t, 3H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 793,2.

## BEISPIEL 97

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

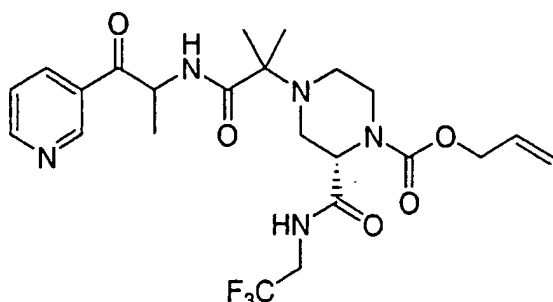


## Schritt A



**[0615]** 3-Brompyridin (0,83 ml, 8,61 mmol) in THF (4 ml) wurde mit Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 5,6 ml, 11,19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. N-(tert.-Butoxycarbonyl)alanin-N'-methoxy-N'-methylamid (1 g, 4,30 mmol) wurde in THF (4 ml) zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,18 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,60 (br. s, NH, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 12H).

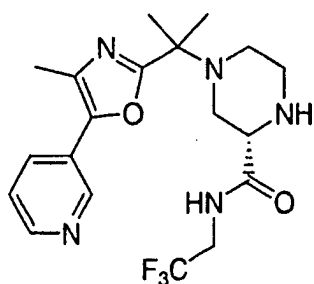
## Schritt B



**[0616]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (237 mg, 0,95 mmol) wurde in TFA in Methylenchlorid (30%ig, 20 ml) bei Raumtemperatur 30 Minuten behandelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet und drei Mal mit Chloroform azeotrop destilliert. Zu der in DMF (6 ml) gelösten resultierenden Mischung wurden das in Beispiel 66, Schritt D, hergestellte Zwischenprodukt (300 mg, 0,79 mmol), PyBop (986

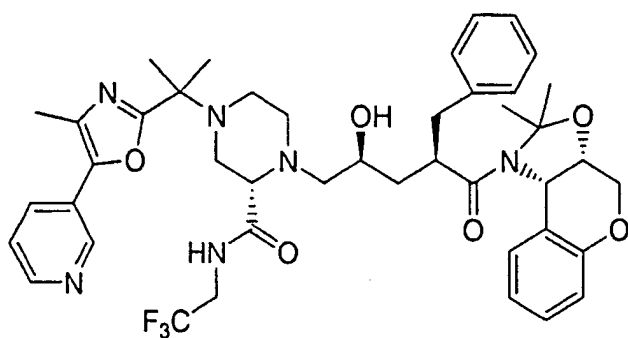
mg, 1,90 mmol), HOAt (258 mg, 1,90 mmol) und DIEA (990  $\mu$ l, 5,69 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die rohe Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das Produkt mit Ethylacetat drei Mal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 4:1 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,18 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,78 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 3H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,80-3,40 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,51 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

## Schritt C



**[0617]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (260 mg, 0,506 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei 60°C gerührt und dann langsam unter Rühren in Eiswasser gegossen. Die Mischung wurde mit Kaliumhydroxid bis pH 12 basisch gemacht. Das Produkt wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,87 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,15 (br. s, NH, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 1H), 4,05-3,84 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

## Schritt D



**[0618]** Das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (172 mg, 0,419 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid-Zwischenprodukt (165 mg, 0,419 mmol) in Methanol (3,5 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,33 (br. s, NH, 1H), 8,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35-7,10 (m, 6H), 6,84-6,65 (m, 3H), 5,71 (d,  $J = 4,60$  Hz, 1H), 4,46-4,10 (m, 3H), 3,73-2,46 (m, 16H), 2,45 (s, 3H), 1,78-1,57 (m, 10H), 1,28 (s, 3H).

## Schritt E

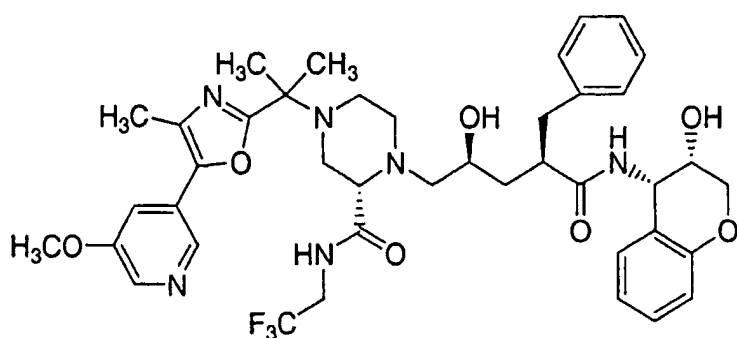
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0619]** Zu einer Lösung des in Schritt D erhaltenen Zwischenprodukts (176 mg, 0,219 mmol) in Methanol (10 ml) wurde 1 M HCl in Ethylether (5 ml, 5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden wurde die Mischung mit 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungs-

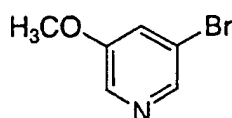
mittel wurde im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 1,5% 2 M Ammoniak in Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 9,29 (br. s, NH, 1H), 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59-8,58 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 3H), 3,82-3,36 (m, 5H), 3,10-2,65 (m, 9H), 2,47-2,44 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 7H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 765,2.

## BEISPIEL 98

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-4-methyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

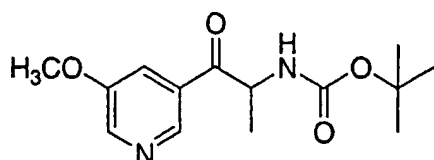


## Schritt A



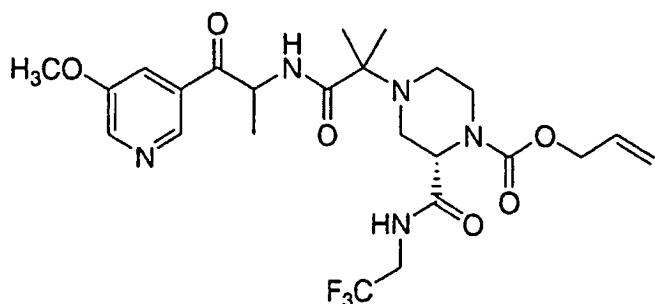
**[0620]** Eine Lösung von 3,5-Dibrompyridin (10 g, 42,2 mmol) in DMF (110 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt. Natriummethoxid (25 Gew.-% in MeOH, 48,2 ml, 211,1 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser (100 ml) gequencht. Konzentrierte HCl wurde bis pH 9 zugegeben. Die Mischung wurde im Vakuum zur Trockene eingeeengt, dann mit Wasser (250 ml) versetzt. Das Produkt wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 30% Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

## Schritt B



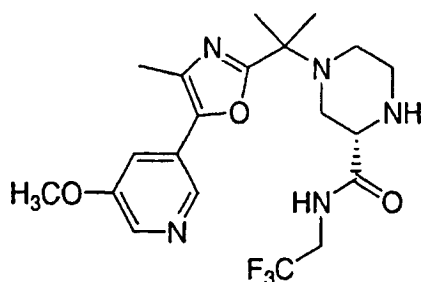
**[0621]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (2,07 g, 11,0 mmol) in THF (4 ml) wurde mit Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 6,6 ml, 13,2 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. N-(tert.-Butoxycarbonyl)alanin-N'-methoxy-N'-methylamid (1,28 g, 5,50 mmol) wurde in THF (15 ml) zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung in wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid drei Mal extrahiert. Die organische Schicht wurde vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,49 (br. s, NH, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,45 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

## Schritt C



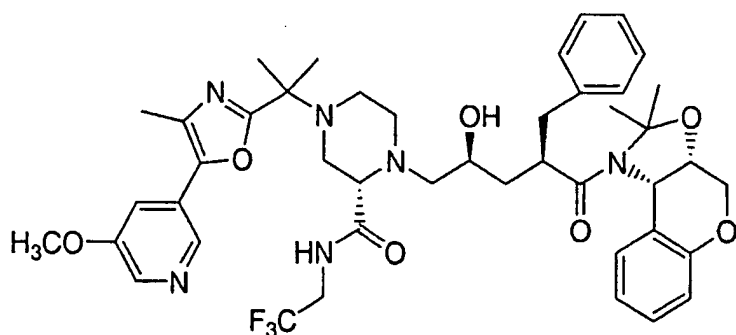
**[0622]** Das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (1,45 g, 5,17 mmol) wurde in TFA in Methylenchlorid (30%ig, 100 ml) bei Raumtemperatur 30 Minuten behandelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und drei Mal mit Chloroform azeotrop destilliert. Die resultierende Mischung wurde in DMF (10 ml) gelöst und zu dieser Mischung das in Beispiel 66, Schritt P, hergestellte Zwischenprodukt (1,97 g, 5,17 mmol), PyBop (5,4 g, 10,3 mmol), HOAt (1,4 g, 10,3 mmol) und DIEA (5,4 ml, 31,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die rohe Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 3H), 4,75-4,68 (m, 3H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,40 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,52 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

## Schritt D



**[0623]** Zu dem in Schritt C hergestellten Zwischenprodukt (1,3 g, 2,39 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (10 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei 60°C gerührt und anschließend langsam unter Rühren in Eiswasser gegossen. Die Mischung wurde mit Kaliumhydroxid bis pH 12 basisch gemacht. Das Produkt wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 4% 2 M Ammoniak in MeOH/Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (br. s, NH, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,78-2,54 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

## Schritt E



**[0624]** Das in Schritt D hergestellte Zwischenprodukt (576 mg, 1,30 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid (513 mg, 1,30 mmol) in Methanol (10 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 9,32 (br. s, NH, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 7H), 6,84-6,67 (m, 3H), 5,72 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 4,47-4,13 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,72-2,41 (m, 19H), 1,77-1,55 (m, 10H), 1,28 (s, 3H).

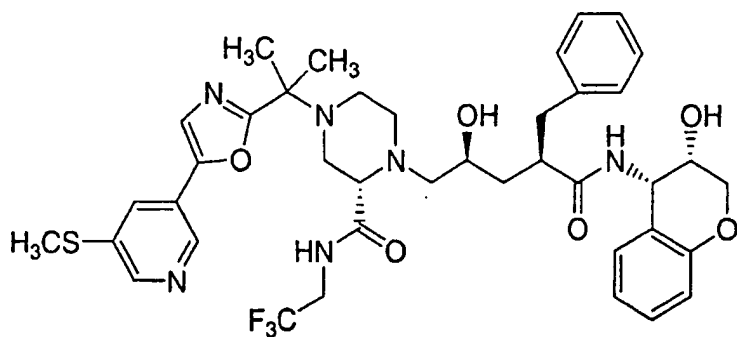
## Schritt F

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-4-methyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

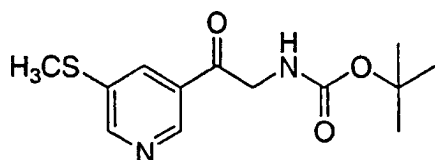
**[0625]** Zu einer Lösung des in Schritt E erhaltenen Zwischenprodukts (361 mg, 0,432 mmol) in Methanol (23 ml) wurde 1 M HCl in Ethylether (11 ml, 11 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden wurde die Mischung mit 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 3% 2 M Ammoniak in Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 9,31 (br. s, NH, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,17-3,99 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,82-3,37 (m, 5H), 3,10-2,66 (m, 9H), 2,48-2,45 (m, 4H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 7H). LC-MS (M<sup>+</sup>+1) (EI) 795,4.

## BEISPIEL 99

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-[5-(methylthio)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid



## Schritt A

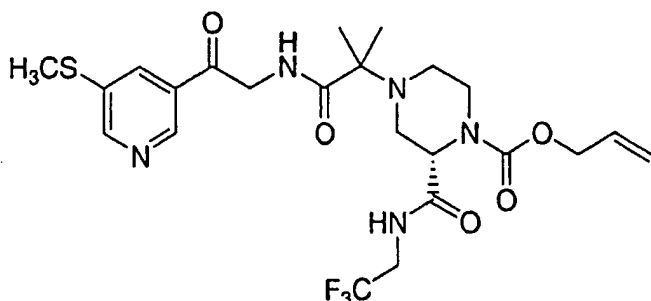


**[0626]** Zu einer Lösung von 3,5-Dibrompyridin (5 g, 21,1 mmol) in THF (10 ml) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 13,7 ml, 27,4 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Methylidisulfid (2,09 ml, 23,2 mmol) wurde zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde die Reaktionsmischung in wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und das Produkt drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 1:4 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Das resultierende Produkt (1,25 g, 6,16 mmol) in THF (4 ml) wurde mit Isopropylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 4,0 ml, 8,0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. N-(tert-Butoxycarbonyl)glycin-N'-methoxy-N'-methylamid (715 mg, 3,08 mmol) wurde in THF zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde



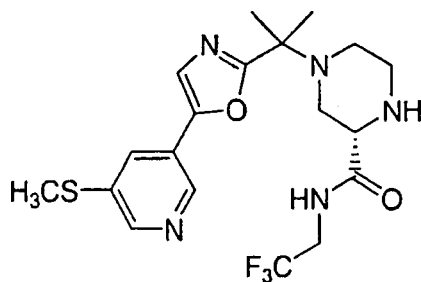
die Reaktionsmischung in wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid drei Mal extrahiert. Die organische Schicht wurde vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 3:7 Ethylacetat/Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,48 (br. s, NH, 1H), 4,68 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

## Schritt B



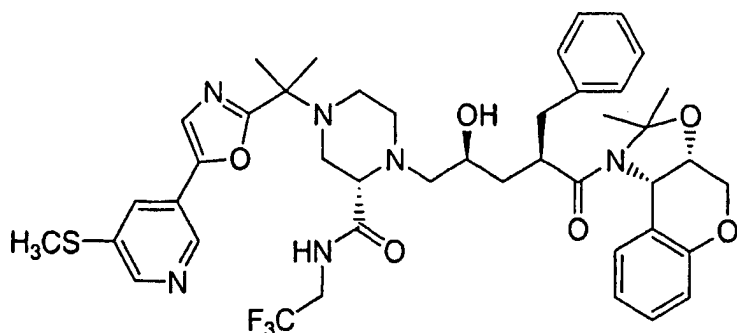
**[0627]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (305 mg, 1,08 mmol) wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur in TFA in Methylenchlorid (30%ig) behandelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und mit Chloroform drei Mal azeotrop destilliert. Die resultierende Mischung wurde in DMF (4 ml) gelöst, und zu dieser Mischung wurden das in Beispiel 66, Schritt D, hergestellte Zwischenprodukt (412 mg, 1,08 mmol), PyBop (1,12 g, 2,16 mmol), HOAt (294 mg, 2,16 mmol) und DIEA (1,13 ml, 6,48 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die rohe Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das Produkt drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,84 (br. s, NH, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 2H), 4,82-4,50 (m, 5H), 4,16-3,20 (m, 5H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,27 (m, 6H).

## Schritt C



**[0628]** Zu dem in Schritt B hergestellten Zwischenprodukt (270 mg, 0,495 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend langsam unter Rühren in Eiswasser gegossen. Die Mischung wurde mit Kaliumhydroxid bis pH 12 basisch gemacht. Das Produkt wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 5% 2 M Ammoniak in MeOH/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (br. s, NH, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,98-3,48 (m, 4H), 2,98-2,72 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

## Schritt D



**[0629]** Das in Schritt C hergestellte Zwischenprodukt (98 mg, 0,22 mmol) und das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid (87 mg, 0,22 mmol) in Methanol (2 ml) wurden über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die rohe Reaktionsmischung wurde durch Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,25 (br. s, NH, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,10 (m, 6H), 6,84-6,67 (m, 3H), 5,71 (d,  $J = 4,60$  Hz, 1H), 4,47-4,11 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,54-2,81 (m, 7H), 2,69-2,42 (m, 9H), 1,80-1,50 (m, 9H), 1,31-1,26 (m, 6H).

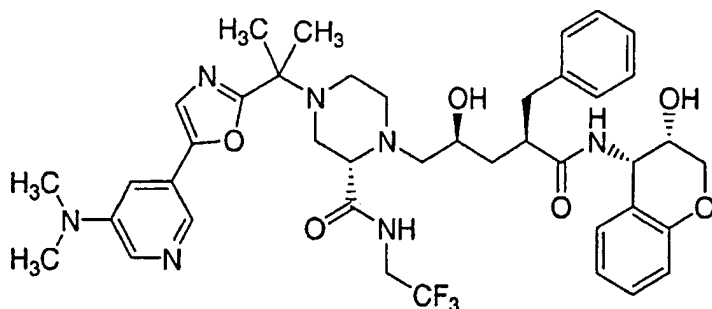
## Schritt E

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-[5-(methylthio)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

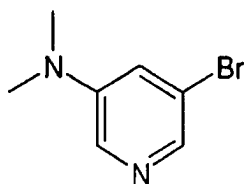
**[0630]** Zu einer Lösung des in Schritt D erhaltenen Zwischenprodukts (85 mg, 0,102 mmol) in Methanol (5 ml) wurde 1 M HCl in Ethylether (2,5 ml, 2,5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden wurde die Mischung mit 2 M Ammoniak in Methanol neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 N NaOH gewaschen. Die wässrige Schicht wurde drei Mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereint, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit 4% 2 M Ammoniak in Methanol/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 9,21 (br. s, NH, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,17 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,16-3,98 (m, 3H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,10-2,63 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 7H). LC-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) (EI) 797,3.

## Beispiel 100

( $\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-dimethylamino-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

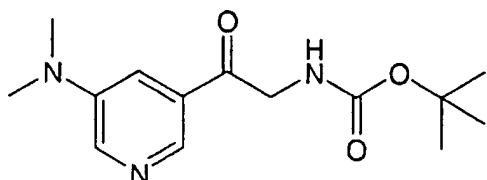


## Schritt A



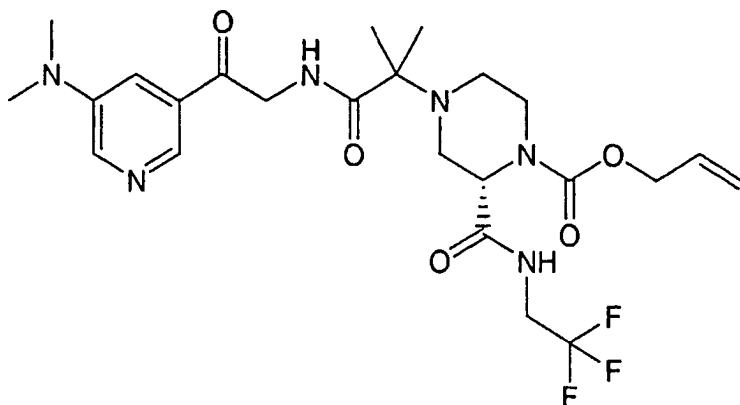
**[0631]** Zu einer Lösung von tert.-Butanol (35,9 ml, 380 mmol) in THF (200 ml) wurde Natriumamid (59,3 g einer 50%igen Lösung in Toluol, 760 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Dimethylamin wurde zugegeben (190 ml einer 2,0 M Lösung in THF, 380 mmol) und die Lösung weitere 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Eine Lösung von 3,5-Dibrompyridin (45,0 g, 190 mmol in 150 ml THF) wurde zugegeben und die Reaktion weitere 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Die Reaktion wurde anschließend auf Umgebungstemperatur abgekühlt und langsam zu gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (1 l) gegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc (2 × 700 ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (1 l) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei eine 1:1-Mischung aus 3-Brom-5-dimethylaminopyridin und 3-Brom-4-dimethylaminopyridin erhalten wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% EtOAc in DCM) ergab das 3-Brom-5-dimethylaminopyridin als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,00 (s, 6H).

## Schritt B



**[0632]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (9,35 g, 46,5 mmol) in THF (250 ml) wurde Isopropylmagnesiumchlorid (37,5 ml einer 1,3 M Lösung in THF, 48,8 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von N-tert.-Butylcarboxyglycin-N,O-dimethylhydroxamid (5,07 g, 46,5 mmol) in 50 ml THF versetzt und die Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 27 Stunden wurde die Reaktion auf 0°C abgekühlt und durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% MeOH, 45% EtOAc, 50% Hexane) ergab eine 1:1-Mischung aus dem Pyridylketon und 3-Dimethylaminopyridin als ein braunes Öl. Diese Mischung wurde in der folgenden Reaktionsreihe verwendet.

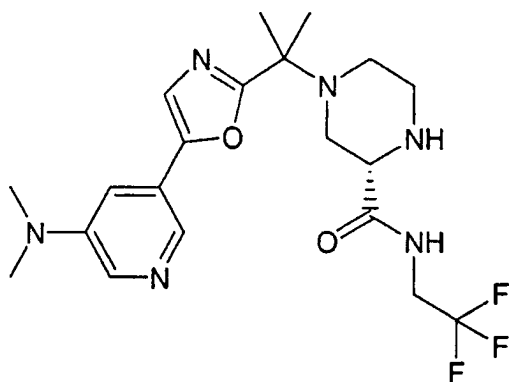
## Schritt C



**[0633]** Zu einer Lösung der in Schritt B hergestellten Zwischenproduktmischung (5,65 g) in DCM (100 ml) wurde TFA (50 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurde das Zwischenprodukt aus Beispiel 66, Schritt D, (8,68 g, 18 mmol) zugegeben, gefolgt von Pybop (9,36 g, 18 mmol), dann DIEA (31,3 ml,

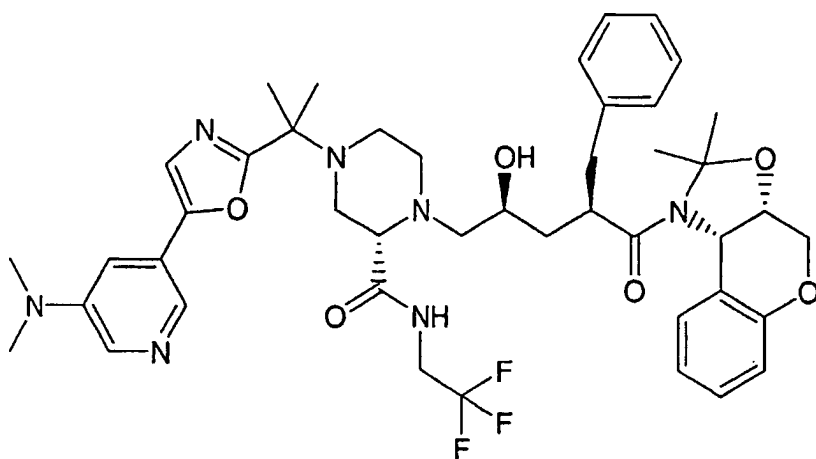
180 mmol). Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann durch Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit EtOAc (500 ml) verdünnt und die organische Schicht mit 0,5 M wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 300$  ml) und Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5% MeOH, 75% EtOAc, 20% Hexane) ergab das Piperazinamidderivat als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,28 (t, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,38 (dt, 1H), 1,26 (s, 6H). HPLC-MS (ES) 543,2 (M+1).

## Schritt D



**[0634]** Zu dem in Schritt C hergestellten Zwischenprodukt (5,72 g, 10,55 mmol) wurde rauchende Schwefelsäure (20%iges Oleum, 15 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten auf  $50^\circ\text{C}$  erwärmt, dann wurden weitere 10 ml rauchende Schwefelsäure zugegeben und die Temperatur auf  $70^\circ\text{C}$  erhöht. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch die langsame Zugabe der Reaktionsmischung zu gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (1 l) gequencht. Die wässrige Schicht wurde mit festem NaCl gesättigt und mit EtOAc ( $2 \times 200$  ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt, wobei das Pyridyloxazol als ein gelber Feststoff erhalten wurde. HPLC-MS (ES) 441,2 (M+1).

## Schritt E



**[0635]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (3,77 g, 8,57 mmol) in IPA (20 ml) wurde das Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt P, (4,04 g, 10,28 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 9 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% MeOH in EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen gelben Feststoff. HPLC-MS (ES) 834,5 (M+1).

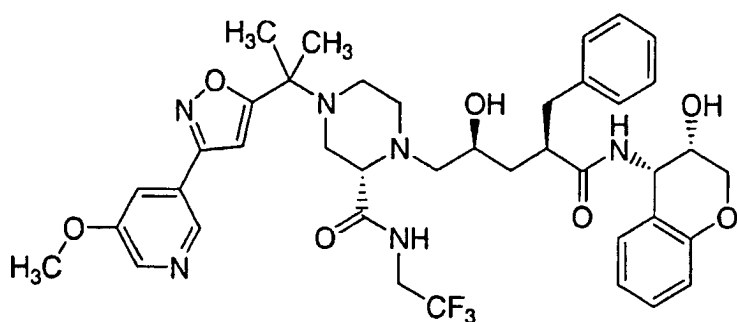
## Schritt F

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-dimethylamino-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

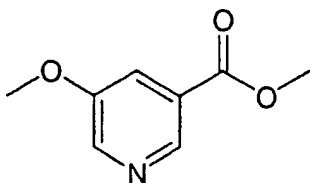
**[0636]** Zu einer Lösung des in Schritt E hergestellten Zwischenprodukts (1,62 g, 1,94 mmol) in MeOH (100 ml) wurde HCl (50 ml einer 1 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 50 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe zu gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (500 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde mit DCM (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie (5% MeOH in EtOAc) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,10 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 5,96 (d, J = .5 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,5 Hz, J = .0 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,12 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 5,0 Hz, J = 12,5 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,69 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,48 (dd, J = 2,5 Hz, J = 13,0 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,29 (m, 1H). HPLC-MS (Es) 794,2 (M+1).

## BEISPIEL 101

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[3-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-5-isoxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

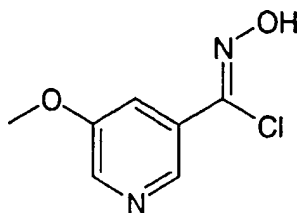


## Schritt A



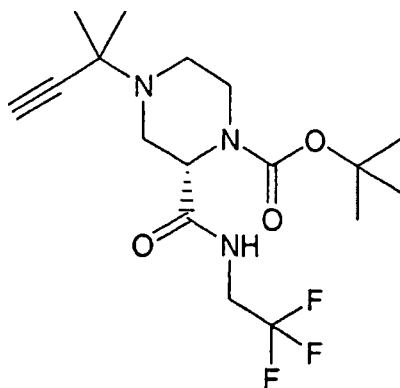
**[0637]** Zu einer Lösung von Bromnicotinsäure (5,00 g, 24,75 mmol) in DMF (50 ml) wurde Natriummethoxid (28 ml einer 25%igen Lösung in MeOH, 124 mmol) zugegeben, gefolgt von einer katalytischen Menge CuI (50 mg). Die Reaktion wurde 72 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf 0°C abgekühlt. Zu der Lösung wurde HCl (29 ml einer 4,0 M Lösung in Dioxan, 116 mmol) gegeben, gefolgt von Triethylamin (17,2 ml, 123 mmol), dann Pybop (15,45 g, 29,7 mmol). Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion mit 0,5 M NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gequencht und mit EtOAc (300 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 0,5 M NaHCO<sub>3</sub> (3 × 200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (10% MeOH in EtOAc) ergab den Methylester als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 168,1 (M+1).

## Schritt B



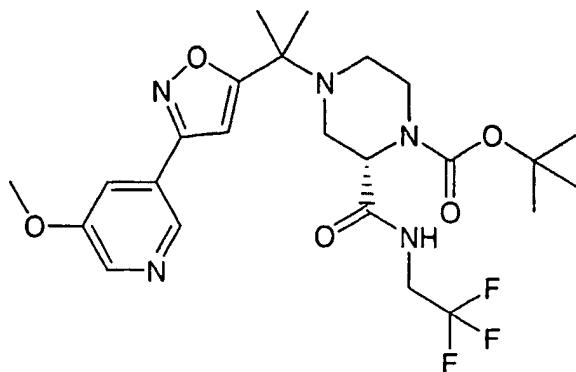
**[0638]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (2,56 g, 15,3 mmol) in THF (150 ml) bei 0°C wurde Lithiumaluminiumhydrid (46 ml einer 10 M Lösung in THF) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von EtOAc (10 ml), gefolgt von der langsamen Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (500 ml), gequencht. Die Mischung wurde mit EtOAc (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Der resultierende Alkohol wurde in Chloroform (100 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Celite (5 g) zugegeben, gefolgt von MnO<sub>2</sub> (13,0 g, 150 mmol). Die Mischung wurde 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert. Die Flüssigkeit wurde im Vakuum eingeeengt, wobei der Aldehyd als ein gelbes Öl erhalten wurde. Dieses Material wurde in absolutem Ethanol (100 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Pyridin (3,72 ml, 46 mmol) zugegeben, gefolgt von Hydroxylamin-Hydrochlorid (3,99 g, 57,5 mmol). Die Reaktion wurde 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 ml) gelöst und mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei das Oxim als ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde in DMF (10 ml) gelöst und auf 50°C erwärmt. Zu der Mischung wurde N-Chlorsuccinimid (1,01 g, 7,56 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten bei 50°C wurde die Reaktion auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in EtOAc (200 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (200 ml) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei das Chloroxim als ein gelber Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,97 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 187,1 (M+1).

## Schritt C



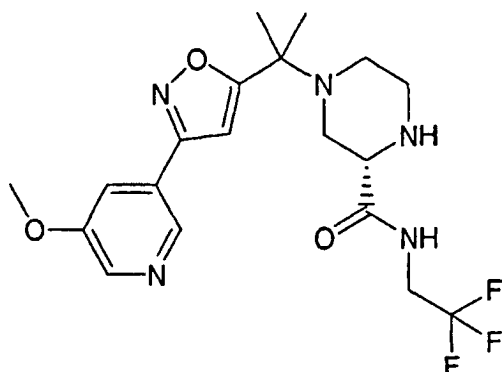
**[0639]** Zu einer Lösung des in Beispiel 37, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukts (44,9 g, 124 mmol) in THF (600 ml) wurde Thiosalicylsäure (28,8 g, 186 mmol) zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylideneacetone) (5,70 g, 6,22 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (7,16 g, 12,45 mmol) in THF (600 ml) zugegeben. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von 1%igem wässrigem HCl (500 ml) gequencht und mit Ether (2 l) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1%igem wässrigem HCl (3 × 500 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht, dann mit EtOAc (2 × 600 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um 27,9 g eines farblosen Öls zu ergeben. Zu 8,38 g dieses Öls (30,2 mmol) in DCM (300 ml) wurde Triethylamin (6,32 ml, 45,4 mmol) zugegeben, gefolgt von Di-tert.-butyldicarbonat (7,92 g, 36,3 mmol). Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das Boc-geschützte Piperazin als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,20 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

## Schritt D



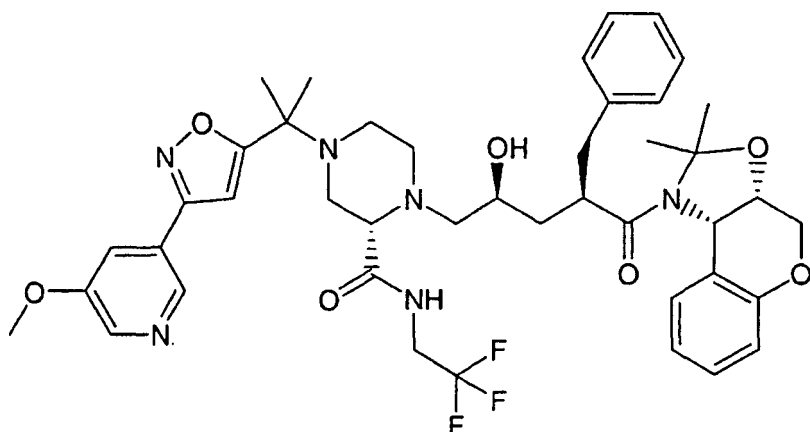
**[0640]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (0,380 g, 1,01 mmol) in THF (1,5 ml) wurde DIEA (0,875 ml, 5,04 mmol) zugegeben und die Mischung auf 55°C erwärmt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise innerhalb von 1 Stunde eine Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (0,375 g, 2,01 mmol) in THF (2,5 ml) zugegeben. Nach dem Ende der Reagenzienzugabe wurde die Reaktion 16 Stunden bei 55°C gerührt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und die organische Schicht mit Salzlösung (30 ml) gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das Isoxazol als einen gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,23 (dt, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

## Schritt E



**[0641]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (88,3 mg, 0,167 mmol) in DCM (5 ml) wurde TFA (2,5 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als ein farbloses Öl erhalten wurde. HPLC-MS (ES) 428,2 ( $\text{M}+1$ ).

## Schritt F



**[0642]** Zu einer Lösung des in Schritt E hergestellten Zwischenprodukts (68,0 mg, 0,159 mmol) in IPA (1 ml) wurde das Epoxid-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt P, (93,9 mg, 0,239 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 13 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 821,5 (M+1).

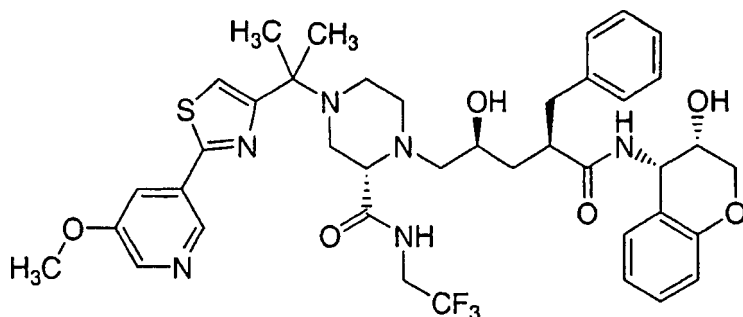
## Schritt G

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[3-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-5-isoxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0643]** Zu einer Lösung des in Schritt F hergestellten Zwischenprodukts (55,6 g, 0,0678 mmol) in MeOH (5 ml) wurde HCl (1,5 ml einer 1 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 1,5 mmol) zugegeben. Nach 8 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) und DCM (30 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 9,12 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,0 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,01 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,82 (dd, J = 4,5 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,49 (dt, J = 4,0 Hz, J = 15,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,93 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 781,4 (M+1).

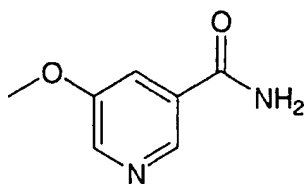
## BEISPIEL 102

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



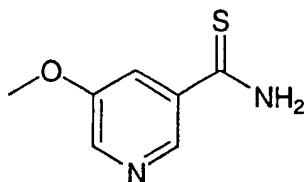


## Schritt A



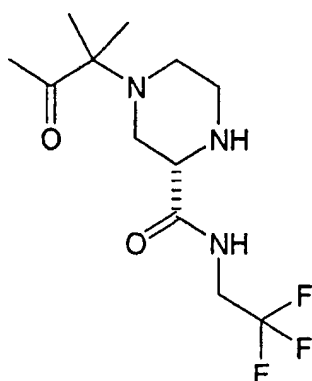
**[0644]** Zu einer Lösung von 5-Bromnicotinsäure (10,0 g, 49,5 mmol) in DMF (80 ml) wurden 25%iges Natriummethoxid in MeOH (53,5 ml, 247 mmol) und eine katalytische Menge CuI (200 mg) zugegeben. Die Lösung wurde 19 Stunden auf 100°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in DCM (100 ml) suspendiert. Zu dieser Mischung wurde N-Hydroxysuccinimid (6,27 g, 54,4 mmol) zugegeben, gefolgt von EDC (10,44 g, 54,4 mmol). Nach 4 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde 30%iges NH<sub>4</sub>OH (8,67 ml, 74,25 mmol) zugegeben. Nach 1 weitere Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (200 ml) gelöst und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das Pyridylamid als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,82 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 153,2 (M+1).

## Schritt B



**[0645]** Zu einer Suspension des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (250 mg, 1,64 mmol) in Toluol (15 ml) wurde Lawesson-Reagenz (2,66 g, 6,57 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert. Die flüssige Phase wurde im Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie (70% EtOAc in Hexanen) gereinigt, wobei das Thioamid als ein gelber Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 169,1 (M+1).

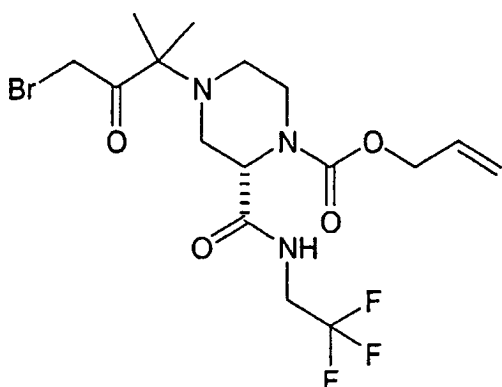
## Schritt C



**[0646]** Zu einer Lösung des in Beispiel 37, Schritt A, hergestellten Zwischenprodukts (44,9 g, 124 mmol) in THF (600 ml) wurde Thiosalicylsäure (28,8 g, 186 mmol) zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylideneacetone) (5,70 g, 6,22 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (7,16 g, 12,45 mmol) in THF (600 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von 1%igem wässrigem HCl (500 ml) gequenchet und mit Ether (2 l) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1%igem wässrigem HCl (3 × 500 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht, dann mit EtOAc (2 × 600 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei 27,9 g eines farblosen Öls erhalten

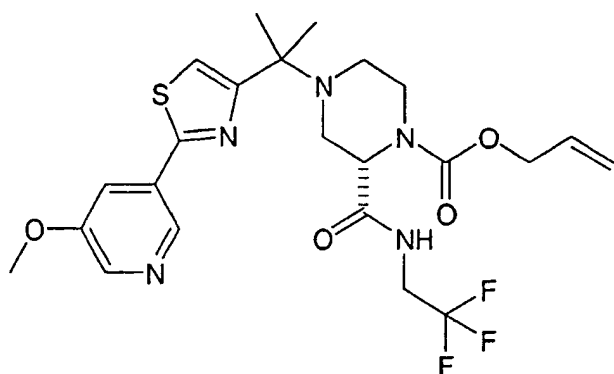
wurden. Zu diesem Öl (19,2 g) in 1 M wässrigem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (300 ml) wurde  $\text{HgO}$  (18,2 g, 83,3 mmol) gegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  gequencht, bis der pH-Wert der Lösung 8 betrug. Die Lösung wurde mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500 ml) weiter verdünnt, gefolgt von Ethanthiol, welches sofort die Quecksilbersalze ausfällte. Die Suspension wurde filtriert, die Flüssigkeit mit  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 1,5$  l) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, um das Methylketon als ein braunes Öl zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 7,83 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 296,1 (M+1).

## Schritt D



**[0647]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt C (20,5 g, 69,4 mmol) in DCM (500 ml) bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde Triethylamin (33,8 ml, 243 mmol) zugegeben, gefolgt von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (33,5 ml, 173 mmol). Die Reaktion wurde langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 12-stündigem Rühren wurde festes  $\text{NaHCO}_3$  (15,0 g, 180 mmol) zugegeben, gefolgt von N-Bromsuccinimid (27,2 g, 152 mmol). Nach 1 weiteren Stunde bei Umgebungstemperatur wurde Allylchlorformiat zugegeben (9,57 ml, 90,2 mmol), gefolgt von Triethylamin (10 ml, 90,2 mmol). Die Reaktion wurde 1 weitere Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt, dann durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) gequencht. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei ein schwarzes Öl erhalten wurde. Die Reinigung durch Flashchromatographie (5%  $\text{EtOAc}$  in DCM) ergab das reine Bromketon als einen beigefarbenen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 6,64 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,90 (d, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,34 (t, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 458,1, 460,1 (1:1-Verhältnis, M-1, M+1).

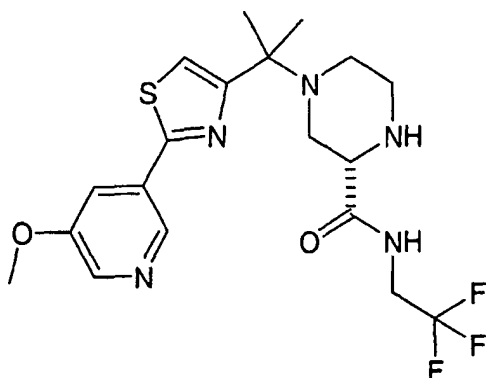
## Schritt E



**[0648]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts in Schritt D (15 mg, 0,330 mmol) in DMF (1 ml) wurde das Zwischenprodukt aus Schritt B (61,0 mg, 0,360 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden auf  $60^\circ\text{C}$  erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit  $\text{EtOAc}$  (30 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) und Salzlösung (5 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative DC gereinigt, wobei das reine Pyridylthiazolin als ein gelbes Öl erhalten wurde.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 8,73 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 528,2

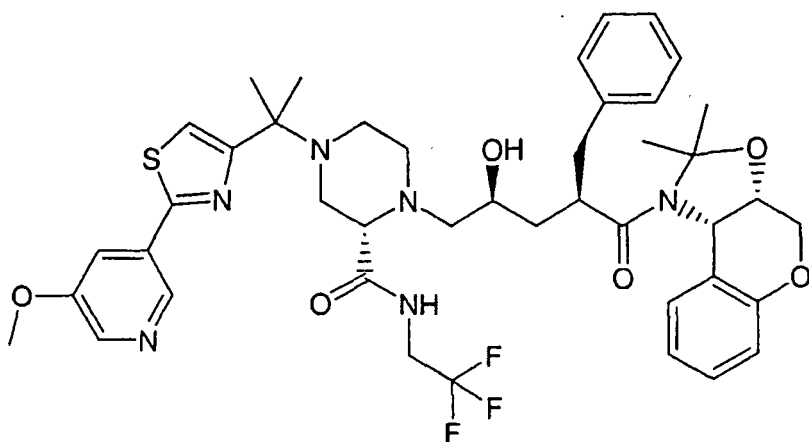
(M+1).

## Schritt F



**[0649]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (72,0 mg, 0,136 mmol) in THF (0,5 ml) wurde Thiosalicylsäure (31,0 mg, 0,200 mmol) unter N<sub>2</sub> zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylideneacetone) (125 mg, 0,136 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (156 mg, 0,272 mmol) in THF (0,5 ml) zugegeben. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von 1%igem wässrigem HCl (0,5 ml) gequenchet und mit Ether (20 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1%igem wässrigem HCl (3 × 5 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit konzentriertem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht, dann mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedampft, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als ein farbloses Öl erhalten wurde. HPLC-MS (ES) 444,2 (M+1).

## Schritt G



**[0650]** Zu einer Lösung des in Schritt F hergestellten Zwischenprodukts (36 mg, 0,081 mmol) in IPA (1 ml) wurde das Epoxid-Zwischenprodukt von Beispiel 1, Schritt P (45 mg, 0,12 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum eingedampft. Die Reinigung durch präparative DC (EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 837,5 (M+1).

## Schritt H

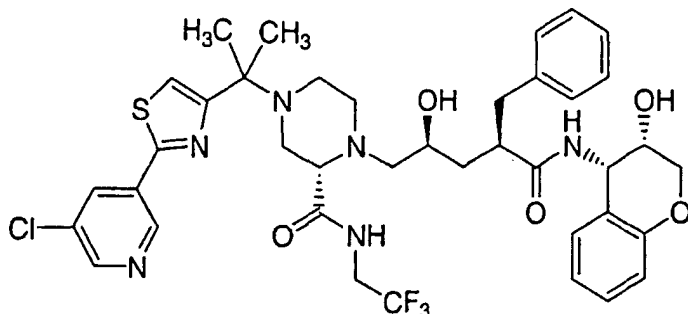
(αR,γS,2S)-4-[1-[2-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0651]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt G (27 mg, 0,032 mmol) in MeOH (3 ml) wurde 1 M HCl in Et<sub>2</sub>O (0,7 ml) zugegeben. Nach 16-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) gequenchet. Die Lösung wurde mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes durch präparative DC (1% MeOH in EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,78 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 3H), 4,06 (m,

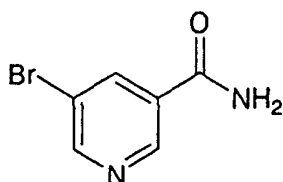
2H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,39 (m, 2H). HPLC-MS (ES) 797,2 (M+1).

## BEISPIEL 103

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(5-Chlor-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

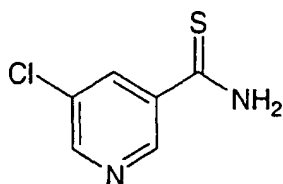


Schritt A:



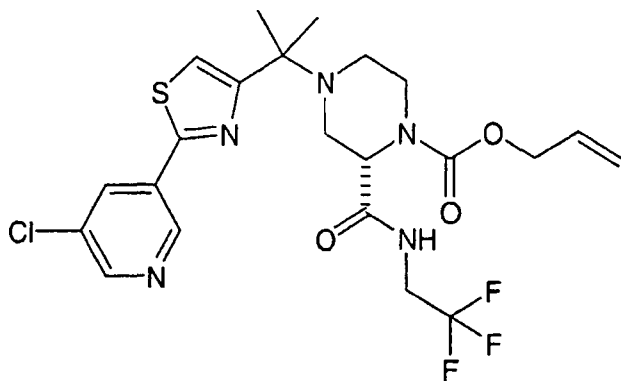
**[0652]** Zu einer gerührten Suspension von 5-Bromnicotinsäure (15,01 g, 74,3 mmol) in DCM (1 l) wurde N-Hydroxysuccinamid (8,55 g, 74,3 mmol) gegeben, gefolgt von einer Suspension von EDC (14,23 g, 74 mmol) in 30 ml DCM. Nach dem Auflösen der Suspension (30 Minuten) wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zu einem trockenen Feststoff eingengt. Dieses Material wurde in EtOAc (1 l) gelöst und mit 0,5 N NaHCO<sub>3</sub> (2 × 700 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt, wobei der Succinatester als ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde in Dioxan (600 ml) gelöst und mit 30%igem wässrigem NH<sub>4</sub>OH (13 ml, 111 mmol) behandelt, wobei ein Niederschlag gebildet wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan (4 × 100 ml) gewaschen. Die vereinten flüssigen Phasen wurden im Vakuum eingengt, wobei das Amid als ein weißer Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H).

Schritt B



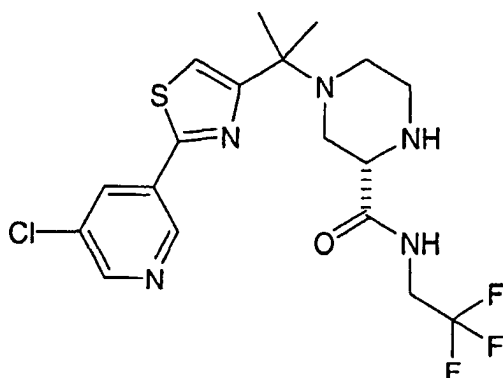
**[0653]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (3,50 g, 17,4 mmol) in DMF (40 ml) wurde CuCl (8,64 g, 87,2 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde unter N<sub>2</sub> 72 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum auf ein minimales Volumen eingengt. Zu der verbliebenen Mischung wurde 10%iges wässriges NH<sub>4</sub>OH (200 ml) gegeben, und diese Lösung wurde mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Wasser (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingengt, wobei 814 mg (30%) des chlorierten Amids als ein gelber Feststoff erhalten wurden. Zu diesem Amid (300 mg, 1,92 mmol) in Toluol (20 ml) wurde Lawesson-Reagenz (3,10 g, 7,68 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert. Die flüssige Phase wurde im Vakuum eingengt und durch Flashchromatographie (40% EtOAc in Hexanen) gereinigt, wobei das Thioamid als ein gelber Feststoff erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,92 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,87 (s, 2H).

## Schritt C



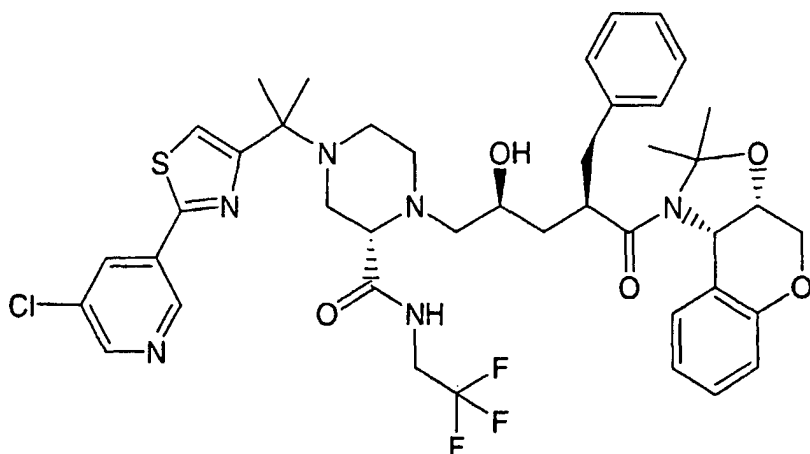
**[0654]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Beispiel 102, Schritt D, (156 mg, 0,342 mmol) in DMF (1 ml) wurde das Zwischenprodukt aus Schritt B (65,9 mg, 0,382 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden auf 60°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (30 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) und Salzlösung (5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wobei das reine Pyridylthiazolin als ein gelbes Öl erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 9,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,48 (d, J = .5 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,02 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 532,2 (M+1).

## Schritt D



**[0655]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt C (75,0 mg, 0,140 mmol) in THF (0,5 ml) wurde Thiosalicylsäure (33,9 mg, 0,220 mmol) unter N<sub>2</sub> zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylidinaacetone) (8,1 mg, 0,009 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (6,8 mg, 0,0016 mmol) in THF (0,5 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von 1%iger wässriger HCl (0,5 ml) gequenchet und mit Ether (20 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1%iger wässriger HCl (3 × 5 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht, dann mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als farbloses Öl erhalten wurde. HPLC-MS (ES) 448,2 (M+1).

## Schritt E



**[0656]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (40 mg, 0,089 mmol) in IPA (1 ml) wurde das Epoxid-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt P, (49 mg, 0,12 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 9 Stunden zum Rückfluss erhitzt, anschließend im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung durch präparative Umkehrphasen-HPLC ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 841,4 (M+1).

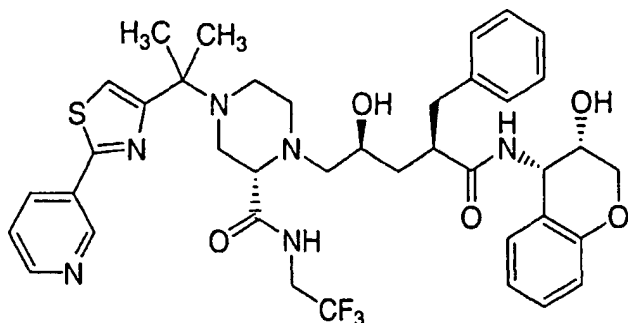
## Schritt F

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(5-Chlor-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

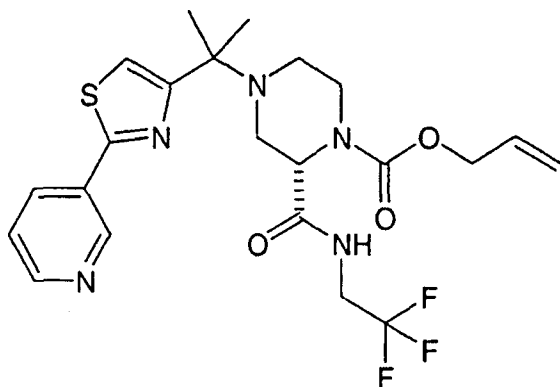
**[0657]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt E (30 mg, 0,036 mmol) in MeOH (3 ml) wurde 1 M HCl in Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) zugegeben. Nach 16-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) gequenchet. Die Lösung wurde mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingedunstet. Die Reinigung des Rückstandes durch Chromatotron-DC (3% MeOH in EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,10 (m, 4H), 6,80 (s, 2H), 6,12 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,44 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,28 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 801,3 (M+1).

## BEISPIEL 104

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(3-Pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

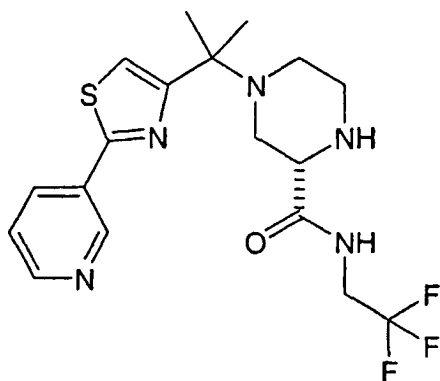


## Schritt A



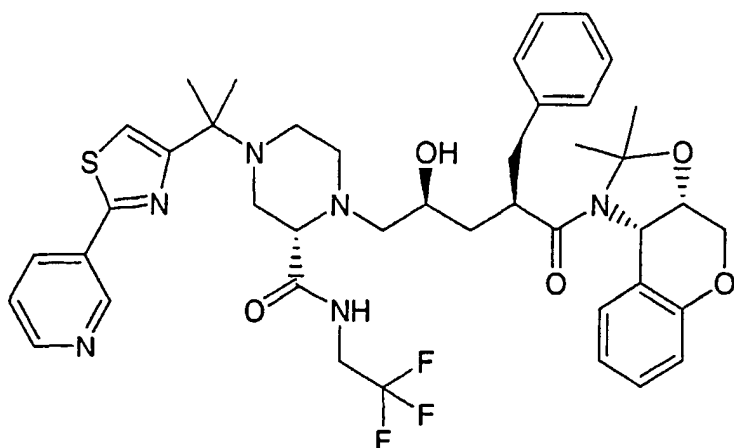
**[0658]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Beispiel 102, Schritt D, (200 mg, 0,436 mmol) in DMF (1 ml) wurde Pyridyl-3-thioamid (85,4 mg, 0,619 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden auf 60°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (30 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) und Salzlösung (5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wobei das reine Pyridylthiazolin als gelbes Öl erhalten wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (d, J = .1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 0,9 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,28 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 498,3 (M+1).

## Schritt B



**[0659]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt A (89,0 mg, 0,179 mmol) in THF (0,5 ml) wurde Thiosalicylsäure (4,9 mg, 0,291 mmol) unter N<sub>2</sub> zugegeben. In einem separaten Kolben wurde eine Lösung von Dipalladium(0)tris(dibenzylidinaeton) (26,1 mg, 0,029 mmol) und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (21,8 mg, 0,051 mmol) in THF (0,5 ml) hergestellt. Die Palladium(0)-Lösung wurde durch eine Kanüle zu der Reaktionsmischung zugegeben. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch die Zugabe von 1%igem wässrigem HCl (0,5 ml) gequencht und mit Ether (20 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 1%igem wässrigem HCl (3 × 5 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Schichten wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> auf pH 8 gebracht, dann mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als farbloses Öl erhalten wurde. HPLC-MS (ES) 414,3 (M+1).

## Schritt C



**[0660]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (35,5 mg, 0,086 mmol) in IPA (1 ml) wurde das Epoxid-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Schritt P, (67,1 mg, 0,171 mmol) zugegeben. die Reaktion wurde 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch präparative Umkehrphasen-HPLC ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 807,4 (M+1).

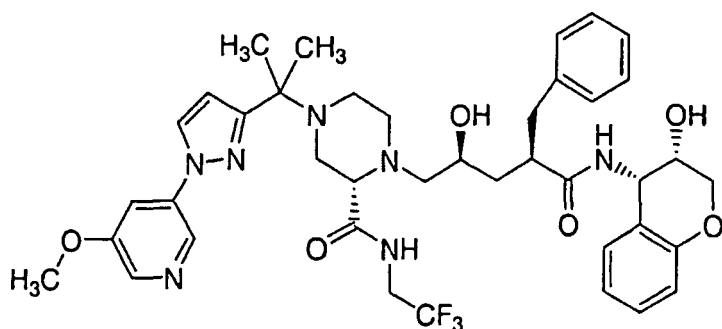
## Schritt D

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(3-Pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0661]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts aus Schritt C (21,3 mg, 0,026 mmol) in MeOH (3 ml) wurde 1 M HCl in Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) zugegeben. Nach 16-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) gequencht. Die Lösung wurde mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes durch Chromatotron-DC (2% MeOH in EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 9,68 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 3,9 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,80 (dd, J = 4,6 Hz, J = 12,1 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,43 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,24 (s, 1H); HPLC-MS (ES) 767,4 (M+1).

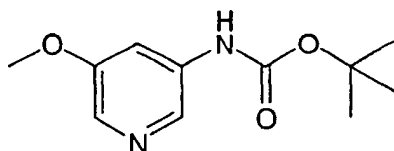
## Beispiel 105

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-methoxy-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



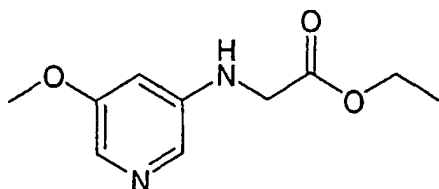


## Schritt A



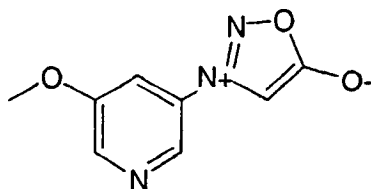
**[0662]** Zu einer Lösung von 5-Bromnicotinsäure (10,0 g, 49,5 mmol) in DMF (80 ml) wurden 25%iges Natriummethoxid in MeOH (53,5 ml, 247 mmol) und eine katalytische Menge CuI (200 mg) zugegeben. Die Lösung wurde 19 Stunden auf 100°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in tert.-Butanol (100 ml) suspendiert. Zu der Mischung wurde Triethylamin (7,59 ml, 54,4 mmol) zugegeben, gefolgt von Diphenylphosphorylazid (11,7 ml, 54,4 mmol). Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit 10%igem wässrigem NH<sub>4</sub>OH (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% EtOAc in Hexanen) ergab das Boc-Amin. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 7,98 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

## Schritt B



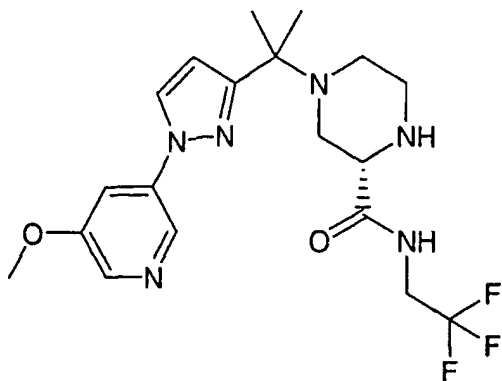
**[0663]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (1,70 g, 7,59 mmol) in DCM (16 ml) wurde TFA (8 ml) zugegeben. Nach 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum eingeeengt und in DMF (20 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer refluxierenden Lösung von Ethylglyoxylat (6,2 ml einer 50%igen Lösung in Toluol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (6,43 g, 30,4 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit 0,5 M wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das Pyridylglycin als ein farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,23 (q, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,28 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 211,2 (M+1).

## Schritt C



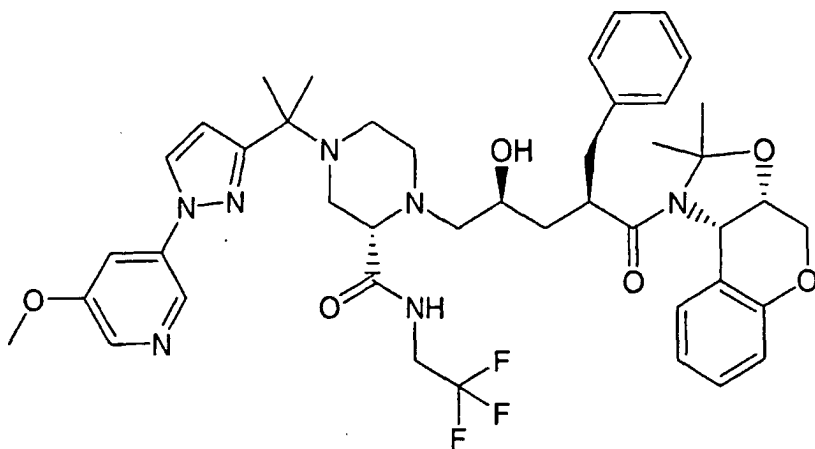
**[0664]** Das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (408 mg, 1,94 mmol) wurde in HCl (35%ig, wässrig) gelöst und die resultierende Mischung 1,5 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 ml) bei 0°C gelöst, und zu dieser Lösung wurde NaNO<sub>2</sub> (197 mg, 2,13 mmol) zugegeben. Nach 2,5 Stunden bei 0°C wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt, dann in Essigsäureanhydrid (20 ml) gelöst. Die resultierende Mischung wurde 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Sydnon als gelben Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 8,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 194,1 (M+1).

## Schritt D



**[0665]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (120 mg, 0,620 mmol) in 1,3-Dichlorbenzol (2 ml) wurde das in Beispiel 101, Schritt C, hergestellte Zwischenprodukt (818 mg, 2,25 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 36 Stunden auf 135°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyrazol. Dieses Material wurde in DCM (0,5 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde TFA (0,25 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) gequenchet und mit DCM (30 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, um das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als ein farbloses Öl zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 95 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 427,2 (M+1).

## Schritt E



**[0666]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (98 mg, 0,23 mmol) in IPA (2 ml) wurde das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid-Zwischenprodukt (180 mg, 0,46 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 820,5 (M+1).

## Schritt E

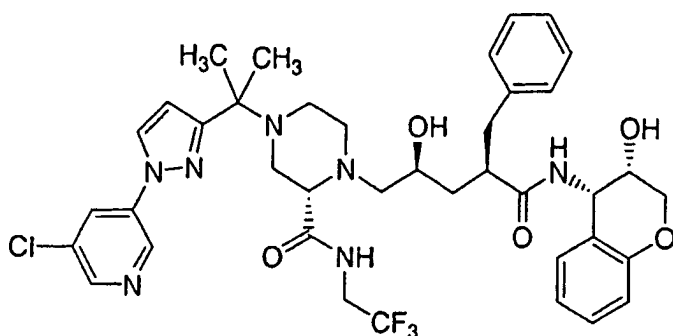
(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[1-(5-methoxy-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

**[0667]** Zu einer Lösung des in Schritt F hergestellten Zwischenprodukts (82,4 mg, 0,100 mmol) in MeOH (3 ml) wurde HCl (1,5 ml einer 1,0 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 1,5 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit DCM (50 ml) extrahiert und die organische Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch präparative DC (1% MeOH in EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5

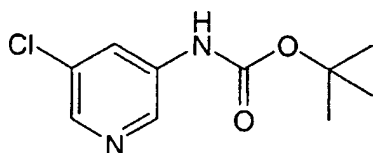
Hz, 1H), 7,77 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), .51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,39 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 780,5 (M+1).

## BEISPIEL 106

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-chlor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

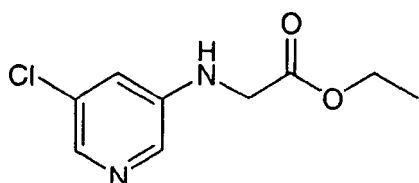


## Schritt A



**[0668]** Zu einer Lösung von 5-Bromnicotinsäure (10 g, 99 mmol) in einer 3:1-Mischung aus Benzol/MeOH (200 ml) wurde Trimethylsilyldiazomethan (74,2 ml einer 2,0 M Lösung in Hexanen, 148 mmol) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von Essigsäure (5 ml) gequenchet. Die Reaktion wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und Salzlösung (300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend in DMF (100 ml) gelöst und zu dieser Lösung  $\text{CuCl}$  (16,9 g, 171 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde anschließend 24 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit EtOAc (1,5 l) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit 10%igem wässrigem  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2  $\times$  80 ml) und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde das Material in THF (200 ml) gelöst und mit  $\text{LiOH}$  (33,4 ml einer 2,0 M Lösung, 76,8 mmol) behandelt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in THF (50 ml) gelöst und mit  $\text{HCl}$  (1,0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) auf pH 7 gebracht. Diese Mischung wurde erneut im Vakuum eingeeengt, dann in tert.-Butanol (135 ml) gelöst. Zu der Mischung wurde Triethylamin (9,46 ml, 67,9 mmol) zugegeben, gefolgt von Diphenylphosphorylazid (14,6 ml, 67,9 mmol). Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden refluxiert, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit 10%igem wässrigem  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (25% EtOAc in Hexanen) ergab das Boc-Amin.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 1,51 (s, 9H).

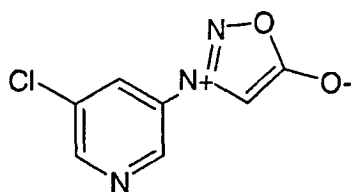
## Schritt B



**[0669]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (1,70 g, 7,59 mmol) in DCM (16 ml)

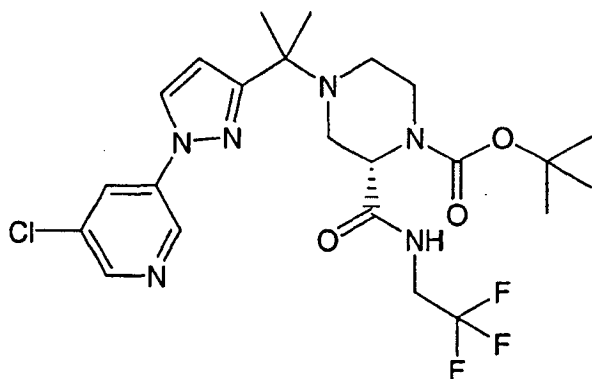
wurde TFA (8 ml) zugegeben. Nach 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum eingengt und in DMF (20 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer refluxierenden Lösung von Ethylglyoxylat (6,2 ml einer 50%igen Lösung in Toluol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (6,30 g, 29,7 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde anschließend mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit 0,5 M wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie ergab das Pyridylglycin als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,83 (d, 2H), 1,26 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 215,1 (M+1).

## Schritt C



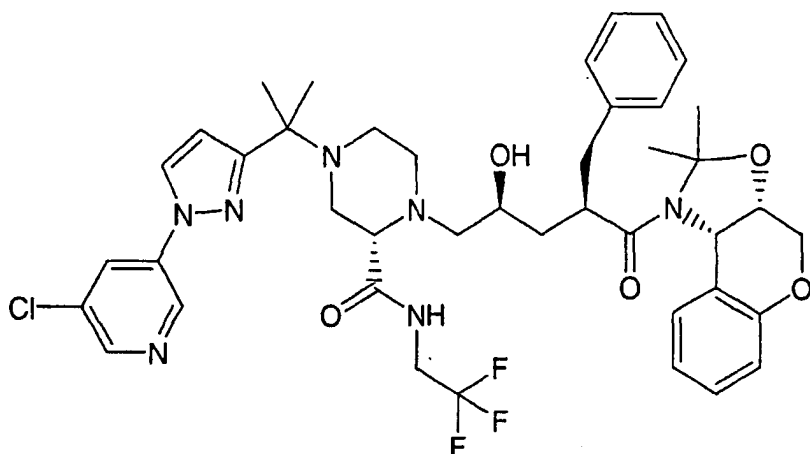
**[0670]** Das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (397 mg, 1,85 mmol) wurde in HCl (35%ig, wässrig) gelöst und die resultierende Mischung 1,5 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 ml) bei 0°C gelöst, und zu dieser Lösung wurde  $\text{NaNO}_2$  (140 mg, 2,04 mmol) zugegeben. Nach 2,5 Stunden bei 0°C wurde die Mischung im Vakuum eingengt, dann in Essigsäureanhydrid (20 ml) gelöst. Die resultierende Mischung wurde 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% EtOAc in Hexanen) ergab das Sydnon als gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,92 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H). HPLC-MS (ES) 198,1 (M+1).

## Schritt D



**[0671]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (200 mg, 1,00 mmol) in 1,3-Dichlorbenzol (2 ml) wurde das in Beispiel 101, Schritt C, hergestellte Zwischenprodukt (940 mg, 2,51 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden auf 135°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyrazol.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,41 (d, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,43 (s, 15H). HPLC-MS (ES) 531,2 (M+1).

## Schritt E



**[0672]** Das Zwischenprodukt aus Schritt D wurde in DCM (1 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde TFA (0,5 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) gequencht und mit DCM (30 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als ein farbloses Öl erhalten wurde. Zu einer Lösung dieses Zwischenprodukts (180 mg, 0,41 mmol) in IPA (4 ml) wurde das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid-Zwischenprodukt (320 mg, 0,82 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff. HPLC-MS (ES) 824,4 (M+1).

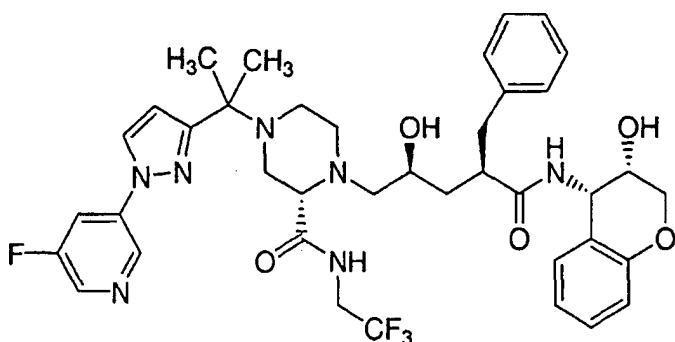
## Schritt F

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-chlor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

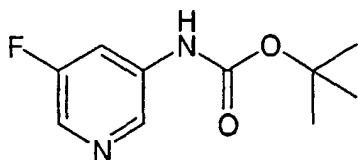
**[0673]** Zu einer Lösung des in Schritt E hergestellten Zwischenprodukts (191 mg, 0,230 mmol) in MeOH (3 ml) wurde HCl (1,5 ml einer 1,0 M Lösung in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,5 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit DCM (50 ml) extrahiert und die organische Schicht getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch präparative DC (EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz), 8,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,17 (m, 7H), 6,80 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,10 (s, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,39 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 2,03 (t,  $J = 12$  Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 784,4 (M+1).

## BEISPIEL 107

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-fluor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

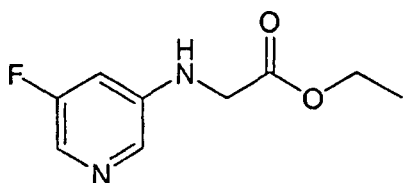


## Schritt A



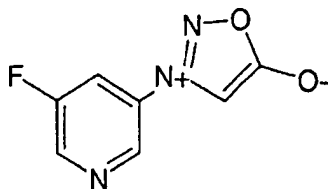
**[0674]** Zu einer Lösung von 2,6-Dichlor-5-fluor-3-pyridincarbonsäure (30,0 g, 143 mmol) in tert.-Butanol (200 ml) wurde Triethylamin (21,9 ml, 157 mmol) zugegeben, gefolgt von Diphenylphosphorylazid (33,9 ml, 157 mmol). Die resultierende Mischung wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequenchet. Die Mischung wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (3% EtOAc in Hexanen) ergab das Boc-Amin. Dieses Material wurde in Ethanol (150 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurden Ammoniumformiat (11,2 g, 177,9 mmol) und Ameisensäure (5 ml) gegeben, gefolgt von 10% Palladium auf Kohle (1 g). Die Reaktion wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert. Die Flüssigkeit wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in EtOAc (1 l) gelöst. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) und Salzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, um das Fluorpyridin als einen weißen Feststoff zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

## Schritt B



**[0675]** Zu einer Lösung des in Schritt A hergestellten Zwischenprodukts (5,07 g, 23,9 mmol) in DCM (50 ml) wurde TFA (25 ml) zugegeben. Nach 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion im Vakuum eingeeengt und in DMF (28 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer refluxierenden Lösung von Ethylglyoxalat (19,5 ml einer 50%igen Lösung in Toluol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde Natriumtriacetoxyborhydrid (20,2 g, 95,6 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit 0,5 M wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyridylglycin als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,23 (q, 2H), 3,84 (d, 2H), 1,29 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 199,2 ( $\text{M}+1$ ).

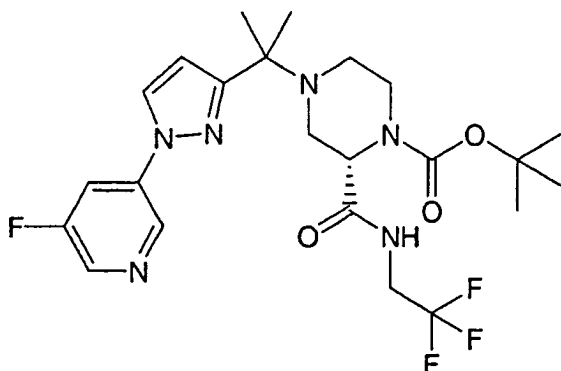
## Schritt C



**[0676]** Das in Schritt B hergestellte Zwischenprodukt (1,71 g, 8,62 mmol) wurde in HCl (8,6 ml einer 35%igen wässrigen Lösung) gelöst und die resultierende Mischung 1,5 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 ml) bei 0°C gelöst, und zu dieser Lösung wurde  $\text{NaNO}_2$  (650 mg, 9,48 mmol) gegeben. Nach 2,5 Stunden bei 0°C wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt, dann in Essigsäureanhydrid (30 ml) gelöst. Die resultierende Mischung wurde 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (50% EtOAc in Hexanen) ergab das Sydnon als gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,80 (s, 1H). HPLC-MS

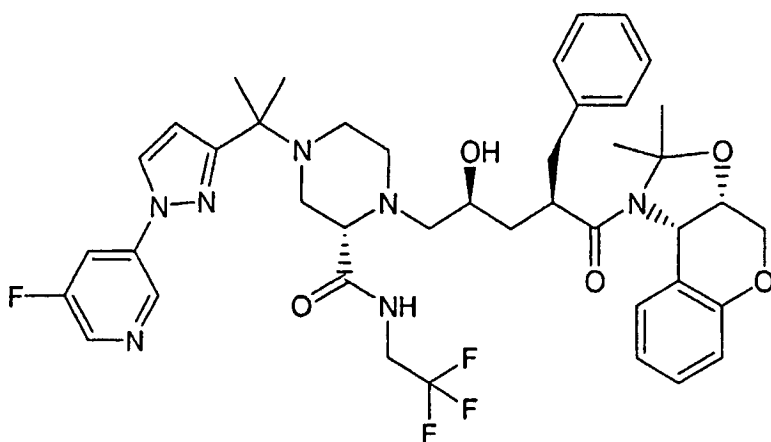
(ES) 182,1 (M+1).

## Schritt D



**[0677]** Zu einer Lösung des in Schritt C hergestellten Zwischenprodukts (180 mg, 1,00 mmol) in 1,3-Dichlorbenzol (2 ml) wurde das in Beispiel 101, Schritt C, hergestellte Zwischenprodukt (940 mg, 2,51 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden auf 135°C erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyrazol. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 8,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,17 (t, 1H), 1,44 (s, 6H).

## Schritt E



**[0678]** Das Zwischenprodukt aus Schritt D (0,268 g, 0,52 mmol) wurde in DCM (1 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde TFA (0,5 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) gequencht und mit DCM (30 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als farbloses Öl erhalten wurde. Zu einer Lösung dieses Zwischenprodukts (195 mg, 0,47 mmol) in IPA (4 ml) wurde das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid-Zwischenprodukt (370 mg, 0,94 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff.

## Schritt F

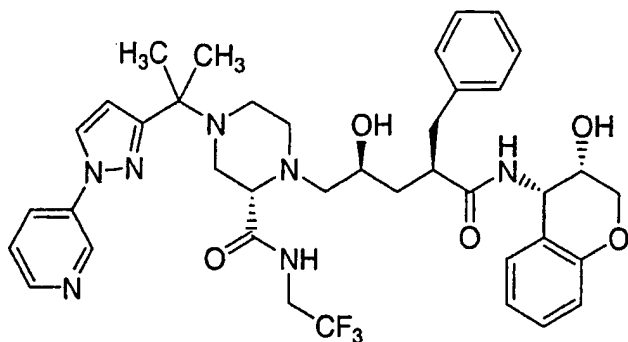
(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[1-(5-fluor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

**[0679]** Zu einer Lösung des in Schritt E hergestellten Zwischenprodukts (258 mg, 0,320 mmol) in MeOH (5 ml) wurde HCl (5,0 ml einer 1,0 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 5,0 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit DCM (50 ml) extrahiert und die organische Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen

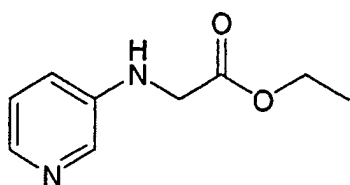
Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz), 8,90 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,07 (dy,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,51 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,15 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,38 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,03 (dt,  $J = 4,0$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 768,4 ( $\text{M}+1$ ).

## BEISPIEL 108

( $\alpha\text{S}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

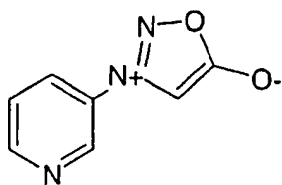


## Schritt A



**[0680]** Eine Lösung von 3-Aminopyridin (940 mg, 10,0 mmol) in DMF (28 ml) wurde zu einer refluxierenden Lösung von Ethylglyoxylat (8,17 ml einer 50%igen Lösung in Toluol, 40,0 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde Natriumtriacetoxymborhydrid (8,48 g, 40,0 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde anschließend mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) gequenchet. Die organische Schicht wurde mit 0,5 M wässrigem  $\text{NaHCO}_3$ , Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyridylglycin als ein farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,23 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 181,2 ( $\text{M}+1$ ).

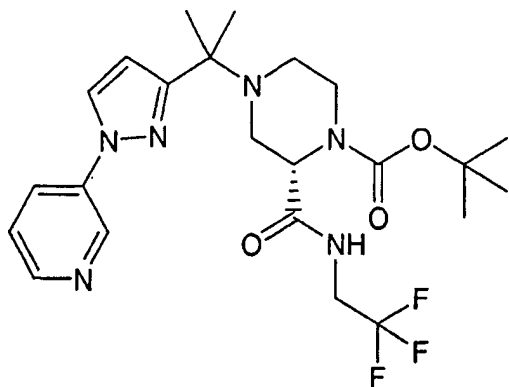
## Schritt B



**[0681]** Das in Schritt A hergestellte Zwischenprodukt (0,390 g, 2,16 mmol) wurde in HCl (3 ml einer 35%igen wässrigen Lösung) gelöst und die resultierende Mischung 1,5 Stunden auf  $80^\circ\text{C}$  erwärmt. Anschließend wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  gelöst, und zu dieser Lösung wurde  $\text{NaNO}_2$  (160 mg, 2,38 mmol) gegeben. Nach 2,5 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  wurde die Mischung im Vakuum eingengt, dann in Essigsäureanhydrid (8 ml) gelöst. Die resultierende Mischung wurde 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab das Sydnon als gelben Feststoff.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), 9,02 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H). HPLC-MS (ES) 166,1 ( $\text{M}+1$ ).

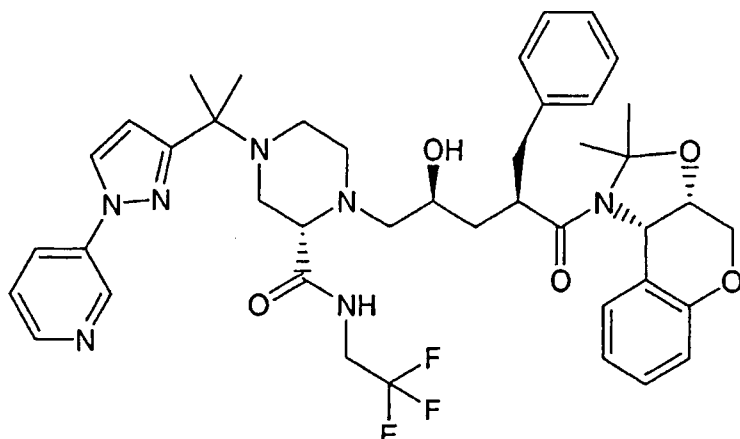


## Schritt C



**[0682]** Zu einer Lösung des in Schritt B hergestellten Zwischenprodukts (126 mg, 0,76 mmol) in 1,3-Dichlorbenzol (2 ml) wurde das in Beispiel 101, Schritt C, hergestellte Zwischenprodukt (720 mg, 1,90 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden auf 135°C erwärmt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (35% EtOAc in Hexanen) ergab das Pyrazol. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), 8,94 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,16 (t, 1H), 1,49 (s, 12H), 1,47 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 497,2 (M+1).

## Schritt D



**[0683]** Das Zwischenprodukt aus Schritt C (0,172 g, 0,35 mmol) wurde in DCM (1 ml) gelöst und zu dieser Lösung TFA (0,5 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) gequencht und mit DCM (30 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt, wobei das von der Schutzgruppe befreite Piperazin als ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses Zwischenprodukt wurde in IPA (4 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde das in Beispiel 1, Schritt P, hergestellte Epoxid-Zwischenprodukt (340 mg, 0,86 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (EtOAc) ergab das gekuppelte Produkt als einen weißen Feststoff.

## Schritt E

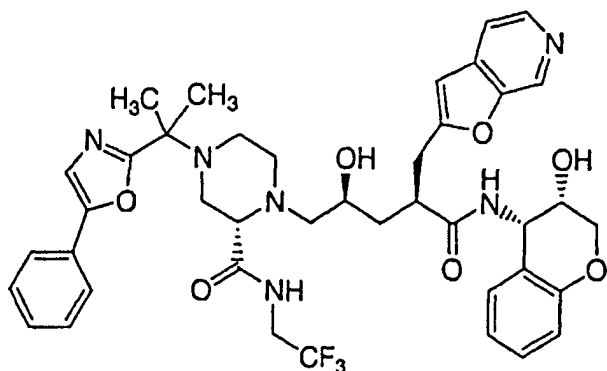
(αS,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-γ-hydroxy-4-[1-[1-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluoroethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0684]** Zu einer Lösung des in Schritt D hergestellten Zwischenprodukts (128 mg, 0,160 mmol) in MeOH (5 ml) wurde HCl (5,0 ml einer 1,0 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 5,0 mmol) zugegeben. Nach 6 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) gequencht. Die Mischung wurde mit DCM (50 ml) extrahiert und die organische Schicht getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung durch Flashchromatographie (1% MeOH in EtOAc) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 9,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,5 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 1,5 Hz, J = 2,5 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,0 Hz, J = 8,5

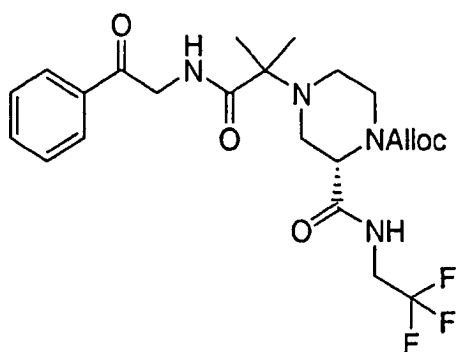
H<sub>z</sub>, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,80 (dt, J = 1,0 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 6,5 Hz, J = 13 Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

## BEISPIEL 109

( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-Phenyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

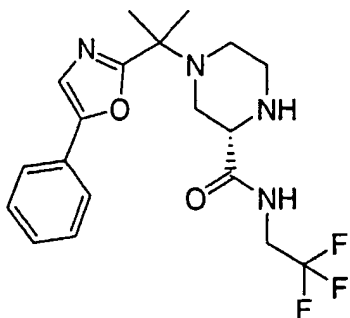


Schritt A:



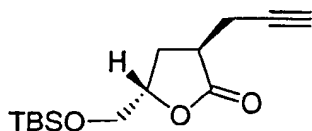
**[0685]** Zu einer gerührten Lösung der Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (332 mg, 0,87 mmol) in trockenem NMP (12 ml) unter Stickstoff wurde DIEA (0,606 ml, 3,48 mmol) zugegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0°C wurden die folgenden Feststoffe zugegeben, wobei man einen Feststoff auflösen ließ, bevor der nächste zugegeben wurde: HOBt (265 mg, 1,96 mmol),  $\omega$ -Aminoacetophenon-Hydrochlorid (179 mg, 1,04 mmol) und HBTU (495 mg, 1,31 mmol). Man ließ die Reaktion Umgebungstemperatur erreichen, und am nächsten Morgen wurde die Mischung in EtOAc gegossen und mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser, Salzlösung, 3× mit verdünntem NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (50% EtOAc/Hexan) gereinigt. Restliches verbliebenes NMP wurde durch Auflösen in EtOAc entfernt, anschließend folgte Waschen mit Wasser (2×) und Salzlösung, Trocknen (MgSO<sub>4</sub>), Filtration und Lösungsmittelmittelentfernung im Vakuum wie zuvor, um das erwünschte Produkt zu ergeben. Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 499,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 499,2).

## Schritt B:



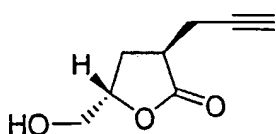
**[0686]** Zu dem in Schritt A erhaltenen Amid (225 mg, 0,45 mmol) wurde  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml) gegeben. Es erfolgte eine teilweise Auflösung. Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (192 mg, 0,68 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 20 Minuten bei  $65^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen auf  $0^\circ\text{C}$  wurden Eisflocken zugegeben und die Reaktion durch Zugabe von 50%igem  $\text{NH}_4\text{OH}$ , dann konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ , auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Der Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  (3 $\times$ ) schloss sich das Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), die Filtration, das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (93:5:2 EtOAc:MeOH:TEA) an, um das erwünschte Produkt zu ergeben.

## Schritt C:



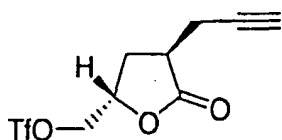
**[0687]** Zu einer gerührten Lösung von DIPA (1,28 ml, 9,74 mmol) in trockenem THF (26 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde tropfenweise n-BuLi (3,54 ml, 8,85 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Lösung auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von (S)-(+)-Dihydro-5-(t-butyldimethylsilylhydroxymethyl)-2(3H)-furanon (2,04 g, 8,85 mmol) in trockenem THF (8 ml) versetzt. Nach weiteren 30 Minuten wurde tropfenweise Propargylbromid (1,56 ml, 10,6 mmol) zugegeben. Nach 45 Minuten wurde die Reaktion mit 10%iger Citronensäure gequencht, in  $\text{Et}_2\text{O}$  gegossen und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2 $\times$ ) und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert, und die Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 8% EtOAc/Hexan) ergab die erwünschte Verbindung.

## Schritt D:



**[0688]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt C (903 mg, 3,46 mmol) in trockenem THF (21 ml) wurde HF-Pyridin-Komplex (1,2 ml) zugegeben. Am nächsten Morgen wurde die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1) auf pH 10 eingestellt. Viel Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in EtOAc gegossen und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , 2  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$  und Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 50% EtOAc/Hexan) wurde das erwünschte Produkt erhalten.

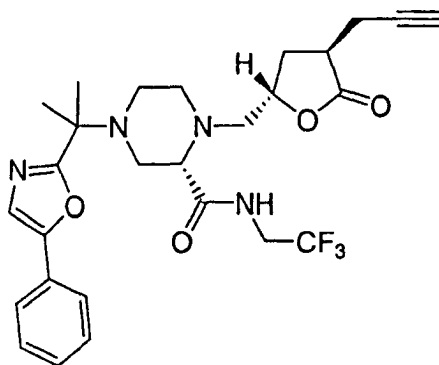
## Schritt E:



**[0689]** Zu einer gerührten Lösung des Zwischenprodukts aus dem obigen Schritt D (720 mg, 4,67 mmol) in

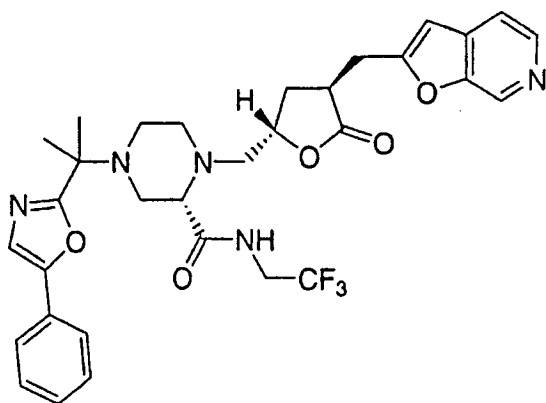
trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde 2,6-Lutidin (816  $\mu\text{l}$ , 7,0 mmol) zugegeben, tropfenweise gefolgt von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,02 ml, 6,07 mmol). Nach 1,75 Stunden wurde die Reaktionsmischung in 20 ml Eis/Salzlösung gegossen und 30 Minuten gerührt. Diese Mischung wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegossen und mit  $2 \times \text{H}_2\text{O}$  und  $2 \times \text{Salzlösung}$  gewaschen. Nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 20% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Zwischenprodukt zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,08 (m, 1H), 2,38-2,44 (komplexes m, 1H), 2,52-2,59 (komplexes m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,94-2,98 (komplexes m, 1H), 4,57 (1/2ABX,  $J = 4,1, 11,2$  Hz, 1H), 4,71 (1/2ABX,  $J = 3,0, 11,2$  Hz, 1H), 4,89 (m, 1H).

## Schritt F:



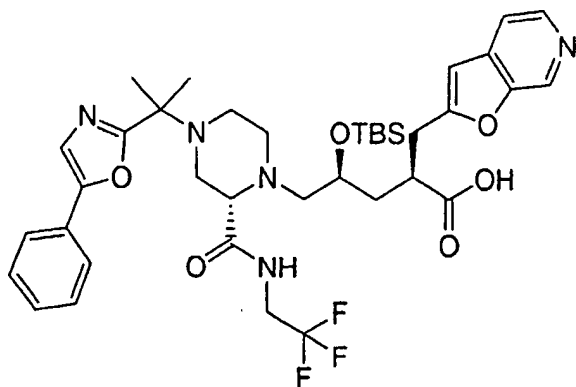
**[0690]** Zu einer gerührten Lösung des Piperazins (100 mg, 0,25 mmol) aus dem obigen Schritt B und des Triflats (72 mg, 0,25 mmol) aus dem obigen Schritt E in trockenem iPrOH (1,25 ml) wurde DIEA (52  $\mu\text{l}$ , 0,30 mmol) zugegeben. Am nächsten Morgen wurde die Reaktionsmischung in EtOAc gegossen und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , Wasser, Salzlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen. Dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum schloss sich die Flash-Säulenchromatographie (70% EtOAc/Hexan) an, um das erwünschte Zwischenprodukt zu ergeben.

## Schritt G:



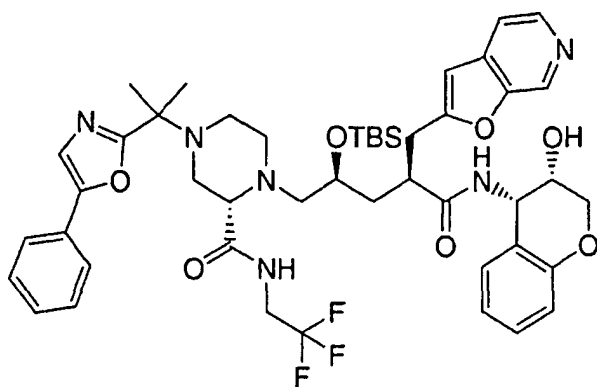
**[0691]** Zu einer Lösung des Acetylens (95 mg, 0,18 mmol) aus dem obigen Schritt F und 4-Iod-3-hydroxypyridin (52 mg, 0,23 mmol) in trockenem Pyridin (1,3 ml) wurde  $\text{Cu}_2\text{O}$  (33 mg, 0,23 mmol) zugegeben. Nach 35 Minuten bei  $120^\circ\text{C}$  wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Die organischen Bestandteile wurden mit wässrigem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $2 \times$  Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 3% auf 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergab das erwünschte Zwischenprodukt; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  626,3 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$  626,3).

Schritt H:



**[0692]** Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des aus dem obigen Schritt G erhaltenen Lactons (95 mg, 0,15 mmol) in trockenem Dimethoxyethan (2 ml) unter Stickstoff wurde wässriges LiOH (172 µl, 0,167 mmol) zugegeben. Man ließ den Kolben auf Umgebungstemperatur erwärmen und 3,5 Stunden rühren. Die Reaktion wurde aus MeCN, MeCN/Benzol und Benzol azeotrop destilliert, wobei darauf geachtet wurde, dass das Wasserbad unter 35°C bleibt. Dieses Salz wurde unter Vakuum weiter getrocknet, dann in trockenem DMF (3 ml) gelöst und mit Imidazol (204 mg, 3,0 mmol) versetzt. Diese Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit TBSCl (226 mg, 1,5 mmol) versetzt. Man ließ den Kolben auf Umgebungstemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Am nächsten Morgen wurde die Reaktion mit pH-7-Phosphatpuffer gequencht und mit 3 × EtOAc extrahiert. Nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 3 ml THF/Wasser (2:1) gelöst. Nach 1 Stunde wurde die Mischung aus MeCN, Benzol und MeCN azeotrop destilliert, um die Carbonsäure zu ergeben, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 758,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si, 758,4).

Schritt I:



**[0693]** Zu einer gerührten Lösung der Säure (~0,15 mmol) aus Schritt H in trockenem NMP (2 ml) bei 0°C wurde DIEA (78 µl, 0,45 mmol) zugegeben, gefolgt von den folgenden Feststoffen, wobei man einen Feststoff auflösen ließ, bevor der nächste zugegeben wurde: HOBt (46 mg, 0,34 mmol), Aminochromanol, das aus Beispiel 1, Schritt L erhalten wurde (30 mg, 0,18 mmol), und HBTU (85 mg, 0,22 mmol). Man ließ die Reaktion Umgebungstemperatur erreichen, und am nächsten Morgen wurde die Mischung in EtOAc gegossen und mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser, Salzlösung, 3 × verdünntem NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashchromatographie (95% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben; Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 905,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>47</sub>H<sub>60</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Si, 905,4).

Schritt J:

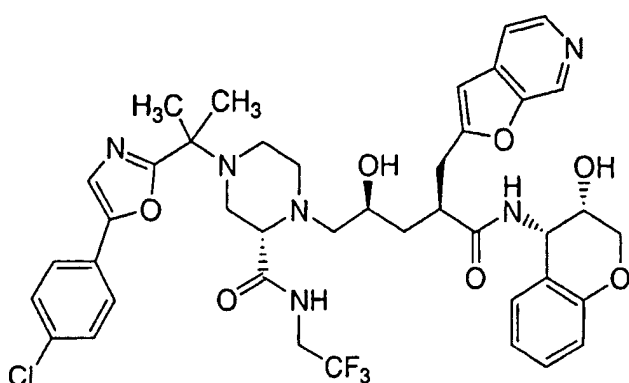
(αS,γS,2S)-4-[1-[5-Phenyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-α-(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0694]** Zu einer Lösung des Zwischenprodukts (63 mg, 0,07 mmol) aus Schritt I in trockenem THF (2 ml) wurde TBAF (175 µl, 0,175 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 2 Stunden bei 55°C gerührt. Die Reaktionsmi-

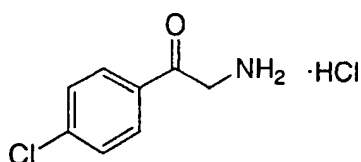
schung wurde in EtOAc gegossen und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , Wasser und Salzlösung gewaschen. Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, gefolgt von der Reinigung durch MPLC (Lobar-Säule; linearer Gradient 10% auf 90%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ), ergaben die Titelverbindung nach dem Gefriertrocknen aus  $\text{MeCN}/\text{Wasser}$  (1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,45 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,43 (komplexes m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,87 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 2,98-3,01 (komplexes m, 2H), 3,08 (dd,  $J = 3,2, 7,3$  Hz, 1H), 3,20-3,26 (komplexes m, 2H), 3,75-3,80 (komplexes m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (komplexes m, 1H), 4,02-4,09 (komplexes m, 2H), 5,22 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,80 (scheinbares t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,08 (scheinbares t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,57 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 8,25 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  791,4 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7$ , 791,3).

## BEISPIEL 110

( $\alpha\text{S}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

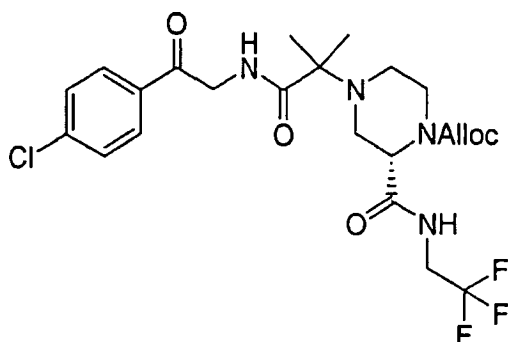


Schritt A:



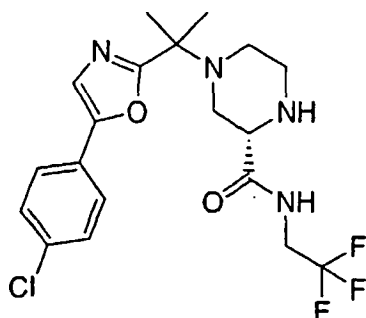
**[0695]** Zu einer gerührten Lösung von Hexamethylentetramin (12,0 g, 85,7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) wurde portionsweise  $\alpha$ -Brom-p-chloracetophenon (20,0 g, 85,7 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde der Niederschlag abfiltriert und anschließend in EtOH (680 ml) suspendiert. Konz. HCl wurde zugegeben (45 ml) und die Suspension 1,5 Stunden bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Auflösen wurde die Lösung hellgelb, und es bildete sich ein neuer Niederschlag. Dieser Feststoff wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die erwünschte Verbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,60 (s, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).

Schritt B:



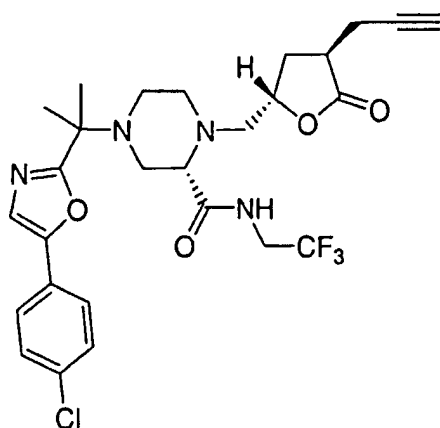
**[0696]** Dieses Zwischenprodukt wurde auf die gleiche Weise wie das von Beispiel 109, Schritt A, hergestellt, wobei die Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (4,96 g, 13 mmol) in trockenem NMP (75 ml), DIEA (9,06 ml, 52 mmol), HOBt (3,95 g, 29,3 mmol), das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt A (3,22 g, 15,6 mmol) und HBTU (7,4 g, 19,5 mmol) eingesetzt wurden. Der nach der Aufarbeitung resultierende Rückstand wurde durch Biotage-Säulenchromatographie (40M, 45% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,35 (scheinbares td, J = 3,0, 11,6 Hz, 1H), 2,45 (scheinbares dd, J = 3,8, 11,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,22-3,33 (breit, 1H), 3,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,74-4,30 (breit, 3H), 4,51 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,89 (1/2ABX, J = 6,8, 18,7 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,92-6,02 (breites s, 1H), 6,60-6,72 (br. s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,20-8,30 (br. s, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 533,3 (MH<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 533,2).

Schritt C:



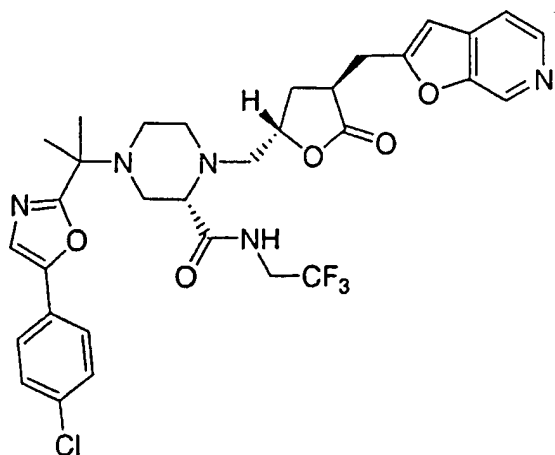
**[0697]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt B (139 mg, 0,26 mmol), P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (110 mg, 0,39 mmol) und 2,75 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verwendet wurden. Die Flash-Säulenchromatographie (93:5:2 EtOAc:MeOH:TEA) ergab die erwünschte Verbindung. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,75-1,88 (breites s, 1H), 2,56-2,60 (komplexes m, 2H), 2,77-2,81 (m, 1H), 2,86-2,98 (komplexes m, 3H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10-8,18 (breites s, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 431,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 431,1).

Schritt D:



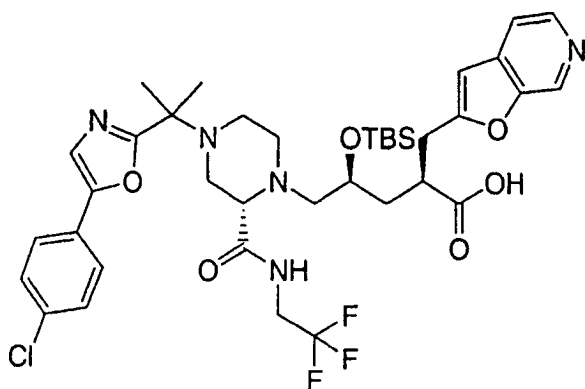
**[0698]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt F, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt C (85 mg, 0,2 mmol), das Zwischenprodukt aus Beispiel 109, Schritt E, (58 mg, 0,2 mmol) und DIEA (42 µl, 0,24 mmol) in trockenem iPrOH (1,0 ml) 4 Stunden lang eingesetzt wurden. Die Flash-Säulenchromatographie (70% EtOAc/Hexan) ergab das erwünschte Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,18-2,24 (komplexes m, 1H), 2,23-2,36 (komplexes m, 1H), 2,53-2,66 (komplexes m, 4H), 2,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,87-2,97 (komplexes m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,66-3,72 (komplexes m, 1H), 4,15-4,22 (komplexes m, 1H), 4,69-4,73 (komplexes m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,56-8,63 (br. s, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 567,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 567,2).

Schritt E:



**[0699]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt G, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt D (85 mg, 0,15 mmol), 4-Iod-3-hydroxypyridin (50 mg, 0,23 mmol) und  $\text{Cu}_2\text{O}$  (32 mg, 0,23 mmol) in trockenem Pyridin (1,0 ml) 30 Minuten lang eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 3% auf 5% MeOH/DCM) das erwünschte Produkt.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,17-2,21 (komplexes m, 2H), 2,57-2,61 (komplexes m, 2H), 2,70-2,86 (komplexes m, 4H), 2,89-2,97 (komplexes m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,15-3,20 (komplexes m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,37 (1/2ABX,  $J = 4,3, 15,3$  Hz, 1H), 3,63-3,69 (komplexes m, 1H), 4,14-4,20 (komplexes m, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,42 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,65 (br. s, 1H), 8,81 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  660,3 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5$ , 660,2).

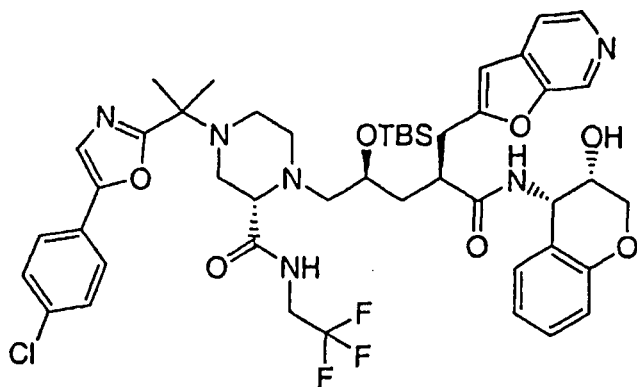
Schritt F:



**[0700]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt H, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt E (53 mg, 0,08 mmol) und wässriges LiOH (86  $\mu\text{l}$ , 0,086 mmol) in trockenem Dimethoxyethan (1,5 ml) eingesetzt wurden. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wie zuvor wurde das Lithiumsalz (wie in Beispiel 109, Schritt H) mit Imidazol (109 mg, 1,6 mmol) und TBSCl (120 mg, 0,8 mmol) in trockenem DMF behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.



Schritt G:



**[0701]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt I, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt F (~0,08 mmol) in trockenem NMP (1,2 ml), DIEA (42 µl, 0,24 mmol), HOBt (24 mg, 0,18 mmol), dem aus Beispiel 1, Schritt L erhaltenen Aminochromanol (16 mg, 0,096 mmol) und HBTU (45 mg, 0,12 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (1% MeOH/EA) das erwünschte Produkt.

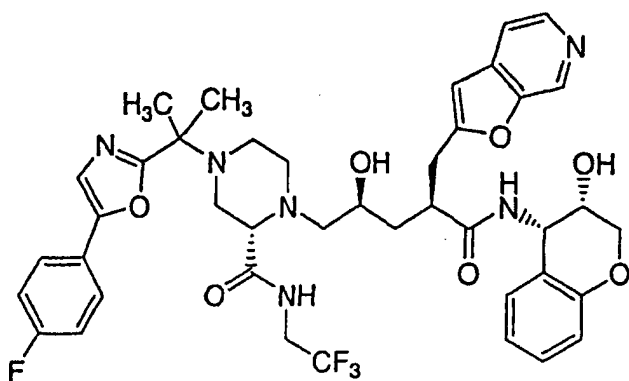
Schritt H:

( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

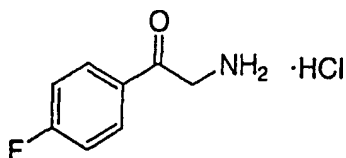
**[0702]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt J, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt G (28 mg, 0,03 mmol) und TBAF (75 µl, 0,075 mmol) in trockenem THF (1,0 ml) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) das erwünschte Produkt nach der Gefriertrocknung. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,44 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,48 (komplexes m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,98-3,02 (komplexes m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,20-3,27 (komplexes m, 2H), 3,74-3,81 (komplexes m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (komplexes m, 1H), 4,02-4,09 (komplexes m, 2H), 5,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (scheinbares t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (scheinbares t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 825,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>, 825,3).

## BEISPIEL 111

( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

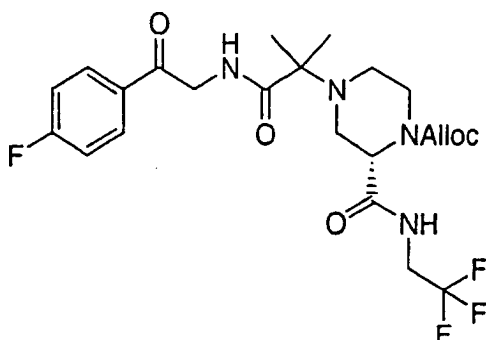


## Schritt A:



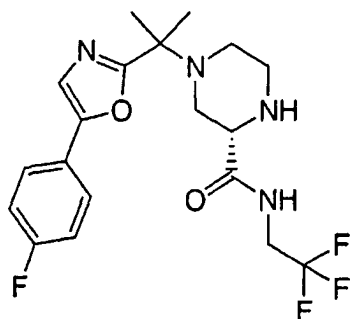
**[0703]** Dieses Aminoketon wurde auf die gleiche Weise wie Beispiel 110, Schritt A, hergestellt, wobei Hexamethylenetetramin (12,9 g, 92,1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) und  $\alpha$ -Brom-p-fluoracetophenon (20,0 g, 92,1 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Filtration wurde der Feststoff in EtOH (680 ml) suspendiert und konz. HCl (45 ml) zugegeben. Der neue Feststoff wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und unter Vakuum wie vorher getrocknet, um die erwünschte Verbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,61 (s, 2H), 7,33 (scheinbares t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,14 (m, 2H).

## Schritt B:



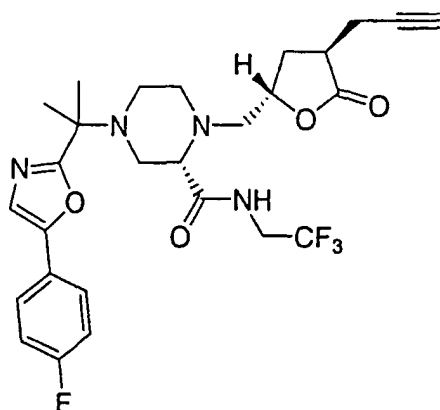
**[0704]** Dieses Zwischenprodukt wurde auf die gleiche Weise wie das von Beispiel 109, Schritt A, hergestellt, wobei die Carbonsäure aus Beispiel 66, Schritt D, (12,85 g, 26,6 mmol) in trockenem NMP (100 ml), DIEA (18,5 ml, 106,4 mmol), HOBT (8,09 g, 59,9 mmol), das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt A (6,3 g, 33,25 mmol) und HBTU (15,1 g, 39,9 mmol) eingesetzt wurden. Der nach der Aufarbeitung resultierende Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 45% auf 50% auf 55% EtOAc/Hexan) gereinigt, um das erwünschte Produkt zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 2,34 (scheinbares td,  $J = 3,2, 11,7$  Hz, 1H), 2,44 (dd,  $J = 3,9, 11,7$  Hz, 1H), 2,85 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 3,22-3,32 (breit, 1H), 3,66 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 3,75-4,27 (breit, 3H), 4,50 (scheinbares dd,  $J = 3,7, 18,8$  Hz, 1H), 4,68 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,88 (1/2ABX,  $J = 6,8, 18,7$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 5,34 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H), 5,90-6,00 (br. s, 1H), 6,62-6,72 (br. s, 1H), 7,17 (scheinbares t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,15-8,25 (br. s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  517,3 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ , 517,2).

## Schritt C:



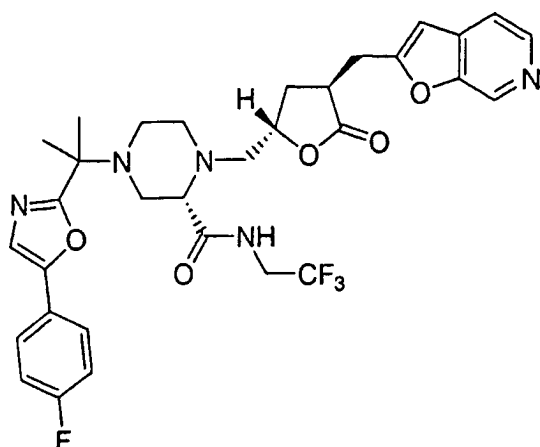
**[0705]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt B (7,86 g, 15,2 mmol),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (6,47 g, 22,8 mmol) und 85 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingesetzt wurden. Die Flash-Säulenchromatographie (93:5:2 EtOAc:MeOH:TEA) ergab die erwünschte Verbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,80-1,88 (br. s, 1H), 2,55-2,61 (komplexes m, 2H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,86-2,95 (komplexes m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 7,13 (scheinbares t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,12-8,18 (br. s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  415,3 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ , 415,2).

Schritt D:



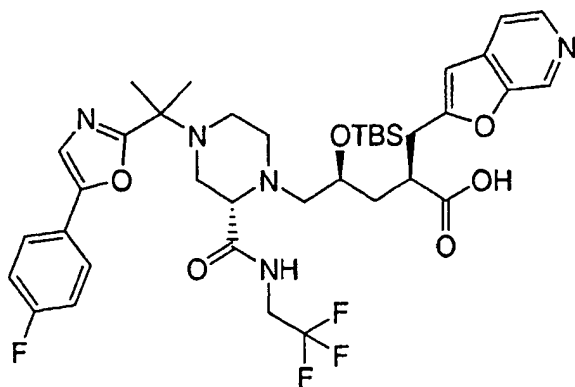
**[0706]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt F, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt C (139 mg, 0,34 mmol), das Zwischenprodukt aus Beispiel 109, Schritt E (96 mg, 0,34 mmol), und DIEA (71 µl, 0,41 mmol) in trockenem iPrOH (1,7 ml) über Nacht eingesetzt wurden. Die Flash-Säulenchromatographie (70% EtOAc/Hexane) ergab das erwünschte Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,17-2,22 (komplexes m, 1H), 2,28-2,34 (komplexes m, 1H), 2,51-2,64 (komplexes m, 4H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,85-2,95 (komplexes m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 7,15 (scheinbares t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,58-8,65 (breites s, 1H).

Schritt E:



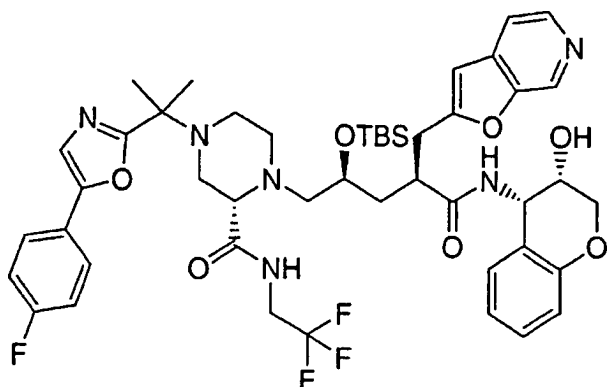
**[0707]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt G, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt D (150 mg, 0,27 mmol), 4-Iod-3-hydroxypyridin (90 mg, 0,41 mmol) und Cu<sub>2</sub>O (59 mg, 0,41 mmol) in trockenem Pyridin (2,0 ml) 30 Minuten eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) das erwünschte Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,14-2,22 (komplexes m, 2H), 2,55-2,60 (komplexes m, 2H), 2,68-2,96 (komplexes m, 6H), 3,02 (m, 1H), 3,145-3,20 (komplexes m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,367 (1/2ABX, J = 4,5, 15,3 Hz, 1H), 3,60-3,66 (komplexes m, 1H), 4,12-4,19 (komplexes m, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,14 (scheinbares t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,48 (br. s, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,38-8,46 (breites s, 1H), 8,63-8,72 (br. s, 1H), 8,76-8,90 (breites s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 644,2 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 644,2).

## Schritt F:



**[0708]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt H, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt E (68 mg, 0,106 mmol) und wässriges LiOH (114 µl, 0,11 mmol) in trockenem Dimethoxyethan (2 ml) eingesetzt wurden. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wie zuvor wurde das Lithiumsalz (wie in Beispiel 109, Schritt H) mit Imidazol (144 mg, 2,12 mmol) und TBSCl (160 mg, 1,06 mmol) in trockenem DMF (2 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung und der anschließenden Hydrolyse in THF/H<sub>2</sub>O (1,5 ml, 2:1) wurde das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 776,2 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si, 776,3).

## Schritt G:



**[0709]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt I, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt F (~0,106 mmol) in trockenem NMP (1,5 ml), DIEA (55 µl, 0,32 mmol), HOBT (32 mg, 0,24 mmol), das aus Beispiel 1, Schritt L, erhaltene Chromanol (21 mg, 0,13 mmol) und HBTU (60 mg, 0,16 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (100% EA) das erwünschte Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,01 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,60-1,68 (br. s, 1H), 2,27-2,33 (komplexes m, 2H), 2,57-2,66 (komplexes m, 4H), 2,75-2,90 (komplexes m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,04-3,12 (komplexes m, 1H), 3,18-3,23 (komplexes m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,86-3,90 (br. s, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,06-4,14 (komplexes m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (scheinbares t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,20 (komplex, 4H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,43-8,50 (br. s, 1H), 8,75 (s, 1H); Elektrospray-Ionisation-Massenspektrum: m/e 923,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>47</sub>H<sub>59</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Si, 923,4).

## Schritt H:

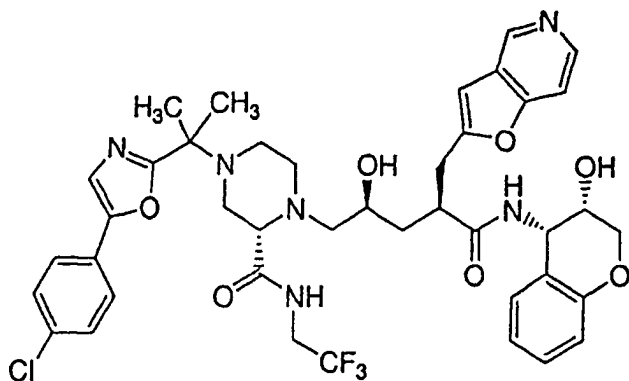
(αS,γS,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-α-(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazin-pentanamid

**[0710]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt J, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt G (59 mg, 0,064 mmol) und TBAF (160 µl, 0,16 mmol) in trockenem THF (2,0 ml) verwendet wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch MPLC (Lobar-Säule; linearer Gradient von 10% auf 90% MeCN/H<sub>2</sub>O) die Titelverbindung nach der Gefriertrocknung.

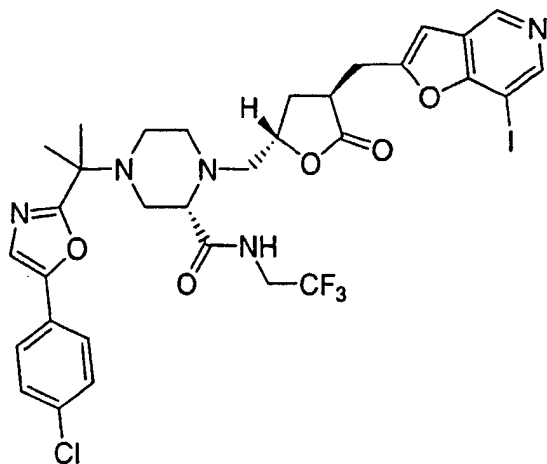
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,45 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,43 (komplexes m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 2,98-3,02 (komplexes m, 2H), 3,08 (dd,  $J = 3,2, 7,3$  Hz, 1H), 3,20-3,27 (komplexes m, 2H), 3,76-3,81 (komplexes m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,93-4,02 (komplexes m, 1H), 4,03-4,09 (komplexes m, 2H), 5,22 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,80 (scheinbares t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,09 (scheinbares t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,18 (scheinbares t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,25 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  809,3 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_7$ , 809,3).

## BEISPIEL 112

( $\alpha\text{S}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$ )-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

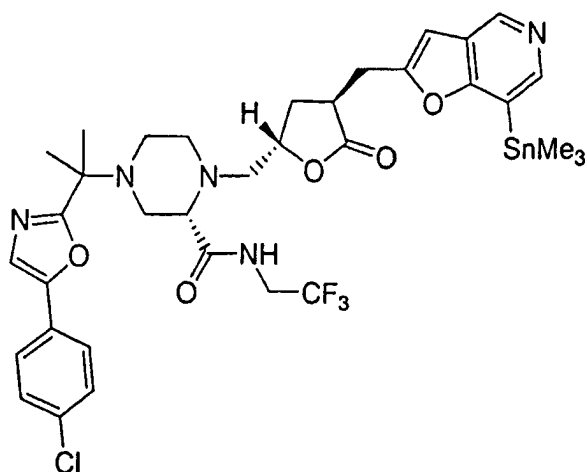


Schritt A:



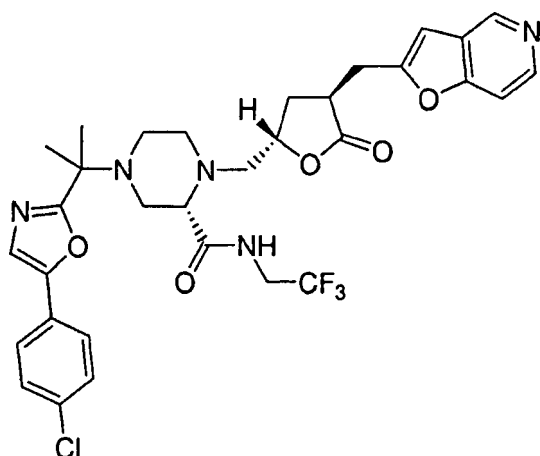
**[07111]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 109, Schritt G, hergestellt, wobei das Acetylen aus Beispiel 110, Schritt D (490 mg, 0,86 mmol), 3,5-Diod-4-hydroxypyridin (330 mg, 0,95 mmol) in trockenem Pyridin (5,75 ml) und  $\text{Cu}_2\text{O}$  (160 mg, 1,12 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 75% EtOAc/Hexan bis 100% EA bis 5% MeOH/EtOAc) die erwünschte Verbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19-2,28 (komplexes m, 2H), 2,57-2,62 (komplexes m, 2H), 2,70-2,79 (komplexes m, 3H), 2,84-3,04 (komplexes m, 4H), 3,18-3,21 (komplexes m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX,  $J = 4,4, 15,4$  Hz, 1H), 3,65-3,72 (komplexes m, 1H), 4,10-4,20 (komplexes m, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,71 (m, 3H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  786,0 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{IN}_5\text{O}_5$ , 786,1).

Schritt B:



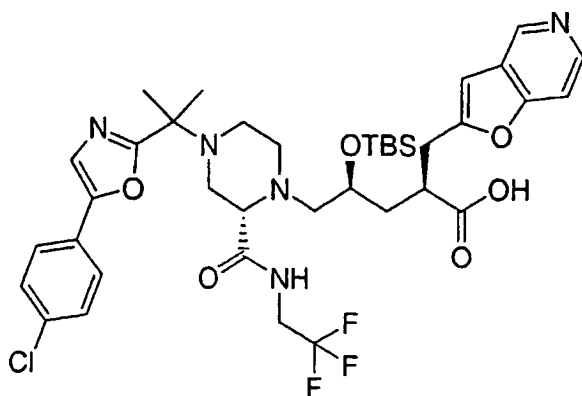
**[0712]** Eine gerührte Lösung des in dem obigen Schritt A erhaltenen Iodids (183 mg, 0,23 mmol) in trockenem Toluol (1,5 ml) wurde etwa 10 Minuten entgast, wonach Hexamethyldizinn (49  $\mu$ l, 0,26 mmol) zugegeben wurde, gefolgt von  $\text{PPh}_3$  (2 mg, 0,007 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (13 mg, 0,011 mmol). Nach 1,25 Stunden am Rückfluss wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Die organischen Bestandteile wurden mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , Wasser und Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde die erwünschte Verbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Schritt C:



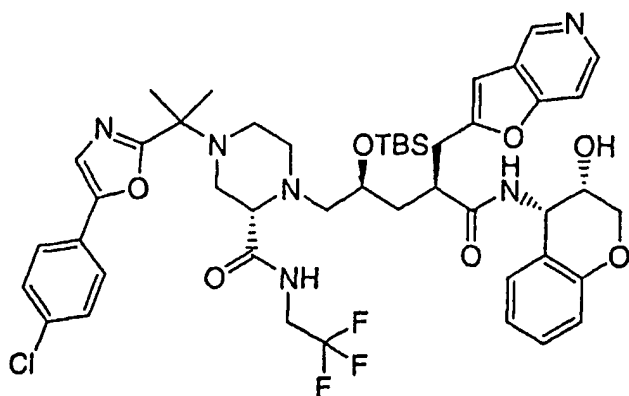
**[0713]** Zu einer gerührten Lösung des Stannans aus dem obigen Schritt B (104 mg, 0,13 mmol) in trockenem MeOH (2 ml) wurde eine wasserfreie etherische Lösung von HCl (38  $\mu$ l, 0,38 mmol) zugegeben. Nach 45 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$ , Wasser und Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), Filtration, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde die erwünschte Verbindung erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,15-2,19 (komplexes m, 2H), 2,55-2,61 (komplexes m, 2H), 2,68-2,84 (komplexes m, 4H), 2,88-3,02 (komplexes m, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,34 (1/2ABX,  $J = 4,5, 15,3$  Hz, 1H), 3,62-3,68 (komplexes m, 1H), 4,13-4,19 (komplexes m, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,45 (br. s, 1H), 8,63 (br. s, 1H), 8,86 (br. s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  660,2 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5$ , 660,2).

Schritt D:



**[0714]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt H, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt C (58 mg, 0,088 mmol) und wässriges LiOH (100 µl, 0,097 mmol) in trockenem Dimethoxyethan (1,5 ml) eingesetzt wurden. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wie oben wurde das Lithiumsalz (wie in Beispiel 109, Schritt H) mit Imidazol (120 mg, 1,76 mmol) und TBSCl (133 mg, 0,88 mmol) in trockenem DMF (1,5 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 5% auf 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 792,1 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si, 792,3).

Schritt E:



**[0715]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt 1, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt D (~0,088 mmol) in trockenem NMP (1,3 ml), DIEA (46 µl, 0,26 mmol), HOBt (27 mg, 0,20 mmol), das aus Beispiel 1, Schritt L, erhaltene Aminochromanol (18 mg, 0,11 mmol) und HBTU (50 mg, 0,13 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (1,5% MeOH/EA) das erwünschte Produkt. Restliches verbliebenes NMP wurde durch Auslösen in EtOAc entfernt, gefolgt von Waschen mit Wasser (2×), Salzlösung, Trocknen (MgSO<sub>4</sub>), Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wie zuvor, um das erwünschte Produkt zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 939,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>47</sub>H<sub>59</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Si, 939,4).

Schritt F:

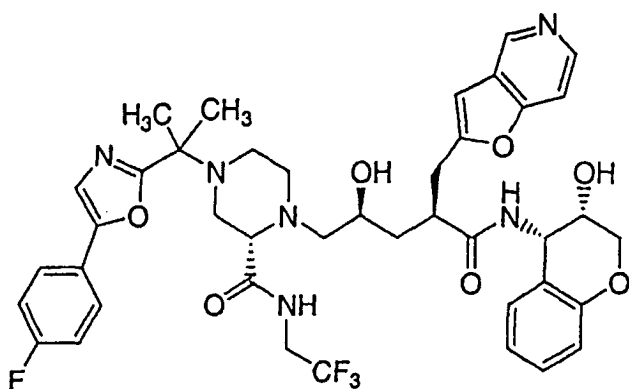
(αS,γS,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-α-(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0716]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt J, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt E (47 mg, 0,05 mmol) und TBAF (125 µl, 0,125 mmol) in trockenem THF (1,0 ml) verwendet wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch MPLC (Lobar-Säule; linearer Gradient von 10% auf 90% MeCN/H<sub>2</sub>O) die Titelverbindung nach der Gefriertrocknung. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,44 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,35-2,49 (komplexes m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,87 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,95-3,02 (komplexes m, 2H), 3,08 (dd, J = 3,0, 7,3

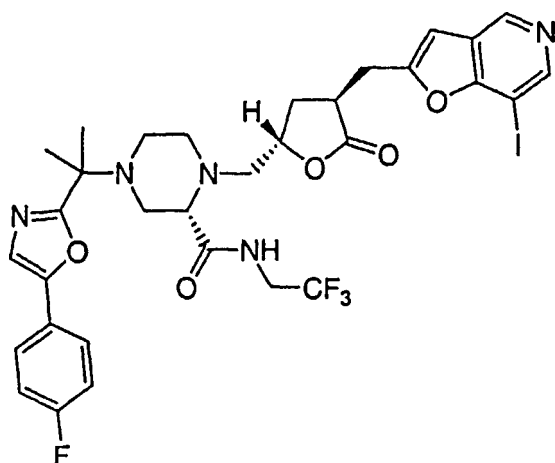
Hz, 1H), 3,17-3,25 (komplexes m, 2H), 3,74-3,81 (komplexes m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,93-4,09 (komplexes m, 3H), 5,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,80 (scheinbares t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (scheinbares t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 825,1 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>, 825,3).

## BEISPIEL 113

(αS,γS,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-α-(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid



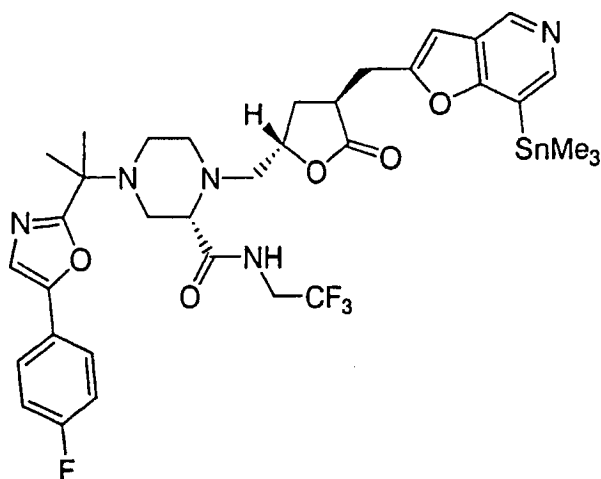
Schritt A:



**[0717]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 109, Schritt G, hergestellt, wobei das Acetylen aus Beispiel 110, Schritt D (225 mg, 0,41 mmol), 3,5-Diiod-4-hydroxypyridin (156 mg, 0,45 mmol) in trockenem Pyridin (2,75 ml) und Cu<sub>2</sub>O (76 mg, 0,53 mmol) zugegeben wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 75% EtOAc/Hexan bis 100% EA bis 5% MeOH/EtOAc) die erwünschte Verbindung. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19-2,28 (komplexes m, 2H), 2,56-2,62 (komplexes m, 2H), 2,72-2,79 (komplexes m, 3H), 2,84-2,92 (komplexes m, 2H), 2,95-3,04 (komplexes m, 2H), 3,18-3,21 (komplexes m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX, J = 4,5, 15,4 Hz, 1H), 3,62-3,68 (komplexes m, 1H), 4,12-4,19 (komplexes m, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,14 (scheinbares t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,72 (m, 3H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 770,1 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 770,1).

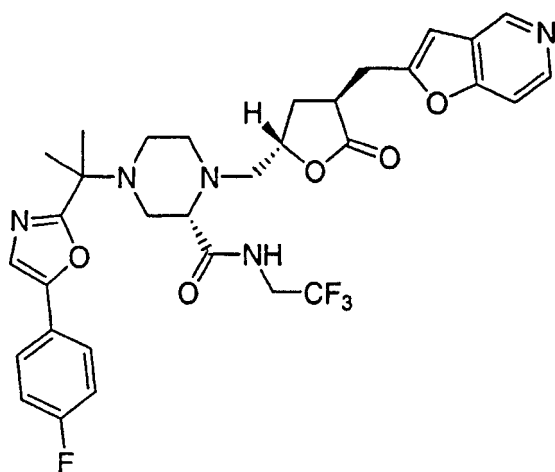


## Schritt B:



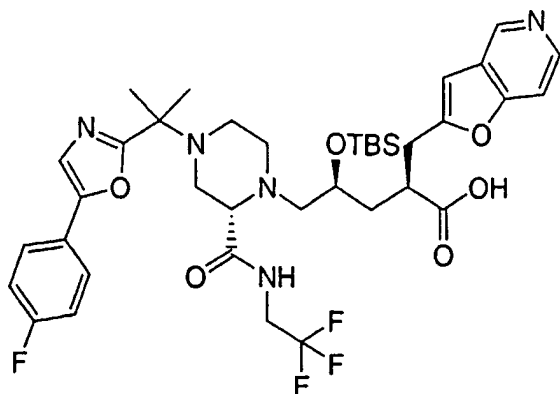
**[0718]** Das Stannan wurde gemäß dem in Beispiel 112, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das in dem obigen Schritt A erhaltene Iodid (270 mg, 0,35 mmol) in trockenem Toluol (2,3 ml), Hexamethyldizinn (75 µl, 0,39 mmol),  $\text{PPh}_3$  (3 mg, 0,011 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 0,018 mmol) 2,5 Stunden eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) die erwünschte Verbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,44 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,12-2,20 (komplexes m, 2H), 2,53-2,59 (komplexes m, 2H), 2,67-2,84 (komplexes m, 4H), 2,87-2,94 (komplexes m, 2H), 3,01 (1/2ABX,  $J = 8,9, 15,1$  Hz, 1H), 3,08-3,14 (komplexes m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,33 (1/2ABX,  $J = 4,3, 15,3$  Hz, 1H), 3,60-3,66 (komplexes m, 1H), 4,10-4,19 (komplexes m, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,14 (scheinbares t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,65 (br. s, 1H), 8,80 (s, 1H).

## Schritt C:



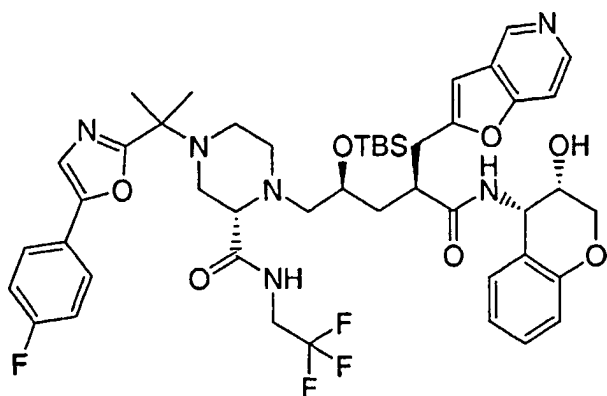
**[0719]** Dieses Zwischenprodukt wurde gemäß dem in Beispiel 112, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Stannan aus dem obigen Schritt B (200 mg, 0,25 mmol) und etherisches  $\text{HCl}$  (750 µl, 0,75 mmol) in trockenem  $\text{MeOH}$  (4 ml) verwendet wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 4% auf 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) die erwünschte Verbindung.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,15-2,19 (komplexes m, 2H), 2,55-2,60 (komplexes m, 2H), 2,68-2,85 (komplexes m, 4H), 2,87-3,02 (komplexes m, 3H), 3,12-3,17 (komplexes m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,34 (1/2ABX,  $J = 4,6, 15,4$  Hz, 1H), 3,58-3,68 (komplexes m, 1H), 4,12-4,19 (komplexes m, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,15 (scheinbares t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,48 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 8,66 (br. s, 1H), 8,86 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum:  $m/e$  644,2 ( $\text{MH}^+$  berechn. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5$ , 644,2).

## Schritt D:



**[0720]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt H, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt C (130 mg, 0,20 mmol) und wässriges LiOH (220 µl, 0,21 mmol) in trockenem Dimethoxyethan (2 ml) eingesetzt wurden. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wie zuvor wurde das Lithiumsalz (wie in Beispiel 109, Schritt H) mit Imidazol (272 mg, 4,0 mmol) und TBSCl (301 mg, 2,0 mmol) in trockenem DMF (2 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung und Hydrolyse in THF/H<sub>2</sub>O (6 ml; 2:1) wurde das Produkt durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 7% auf 9% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt; m/e 776,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si, 776,3).

## Schritt E:



**[0721]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt I, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt D (~0,20 mmol) in trockenem NMP (1,0 ml), DIEA (104 µl, 0,60 mmol), HOBT (61 mg, 0,45 mmol), das aus Beispiel 1, Schritt L, erhaltene Aminochromanol (40 mg, 0,24 mmol) und HBTU (114 mg, 0,30 mmol) erhalten wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 1% auf 2% MeOH/EA) das erwünschte Produkt.

## Schritt F:

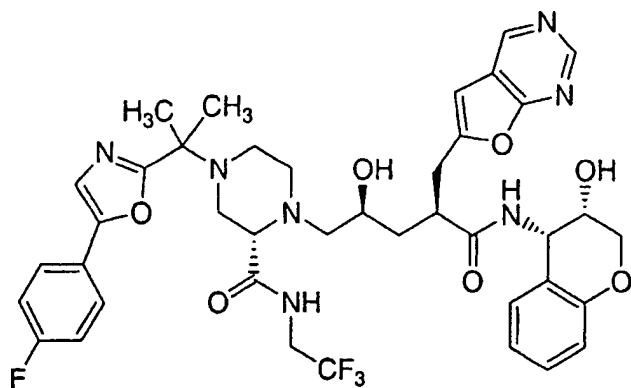
(αS,γS,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-α-(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0722]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt J, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt E (170 mg, 0,18 mmol) und TBAF (405 µl, 0,405 mmol) in trockenem THF (3,0 ml) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 5% auf 6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) die Titelverbindung nach dem Gefrier-trocknen. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,49 (komplexes m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,95-3,01 (komplexes m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,17-3,24 (komplexes m, 2H), 3,74-3,81 (komplexes m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,93-4,00 (komplexes m, 1H), 4,02-4,10 (komplexes m, 2H), 5,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,80 (scheinbares t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (scheinbares t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 809,2 (MH<sup>+</sup> berechn. für

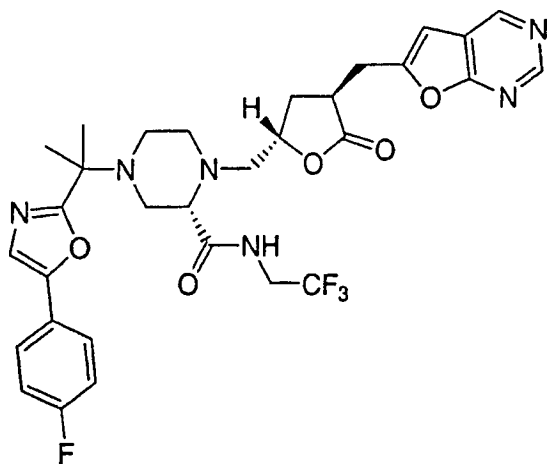
C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>, 809,3).

## BEISPIEL 114

( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(furo[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

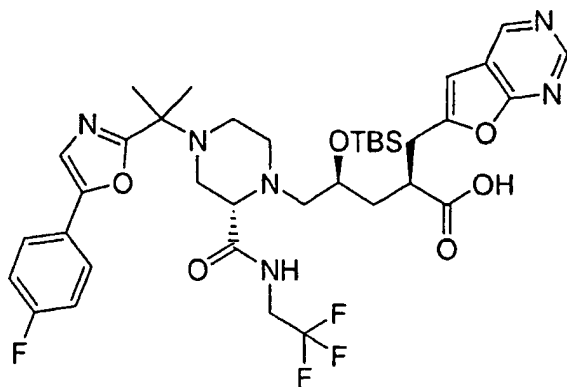


Schritt A:



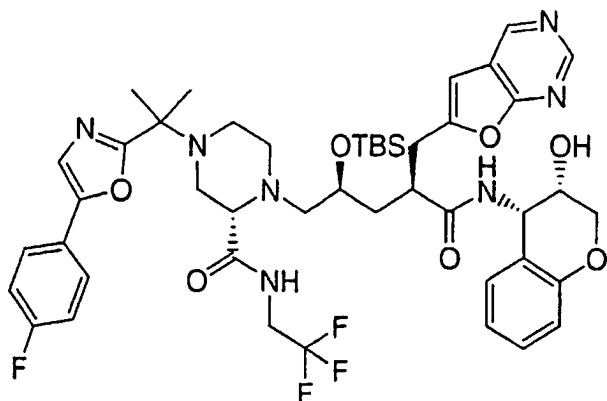
**[0723]** Zu einer gerührten Lösung des Acetylens aus Beispiel 111, Schritt D, (411 mg, 0,75 mmol) und 5-Iodpyridin-4-ol (199 mg, 0,89 mmol) in wasserfreiem DMF (7 ml) unter Stickstoff wurden Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 Mol-%, 26 mg), Cul (10 Mol-%, 14 mg) und TEA (0,260 ml, 1,5 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 3 Stunden auf 50–60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden EtOAc und Wasser zugegeben, gefolgt von der Filtration durch Celite. Die organische Schicht wurde mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Salzlösung gewaschen. Durch Trocknen (MgSO<sub>4</sub>), Filtration, Einengen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/DCM) wurde das erwünschte Produkt erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19–2,28 (komplexes m, 2H), 2,56–2,62 (komplexes m, 2H), 2,71–2,78 (komplexes m, 3H), 2,84–3,04 (komplexes m, 4H), 3,16–3,23 (komplexes m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX, J = 4,6, 15,3 Hz, 1H), 3,62–3,71 (komplexes m, 1H), 4,11–4,21 (komplexes m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (scheinbares t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,57 (breites s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 645,2 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, 645,2).

## Schritt B:



**[0724]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt H, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt A (226 mg, 0,35 mmol) und wässriges LiOH (397 µl, 0,385 mmol) in Dimethoxyethan (4 ml) eingesetzt wurde. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wie zuvor wurde das Lithiumsalz (wie in Beispiel 109, Schritt H), mit Imidazol (476 mg, 7,0 mmol) und TBSCl (527 mg, 3,5 mmol) in trockenem DMF (4 ml) behandelt. Nach der Aufarbeitung und Hydrolyse in THF/H<sub>2</sub>O (2:1) wurde das Produkt durch Flash-Säulenchromatographie (Gradientenelution von 5% auf 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt, um die erwünschte Carbonsäure zu ergeben: Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 777,4 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si, 777,3).

## Schritt C:



**[0725]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt I, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei die Verbindung aus dem obigen Schritt B (0,23 mmol) in trockenem NMP (3,0 ml), DIEA (118 µl, 0,70 mmol), HOBT (71 mg, 0,52 mmol), das aus Beispiel 1, Schritt L, erhaltene Aminochromanol (54 mg, 0,32 mmol) und HBTU (133 mg, 0,35 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/DCM) das erwünschte Produkt; Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 924,5 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si 924,4).

## Schritt D:

(αS,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-α-(furo[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-γ-hydroxy-2-[[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid

**[0726]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 109, Schritt J, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei das Zwischenprodukt aus dem obigen Schritt C (170 mg, 0,18 mmol) und TBAF (405 µl, 0,405 mmol) in trockenem THF (3,0 ml) eingesetzt wurden. Nach der Aufarbeitung ergab die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) die Titelverbindung nach der Gefriertrocknung. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,35-2,44 (komplexes m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,87 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,95-3,02 (komplexes m, 2H), 3,07 (dd, J = 3,2, 7,3 Hz, 1H), 3,18-3,29 (komplexes m, 2H), 3,75-3,82 (komplexes m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,93-4,09 (komplexes m, 3H), 5,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (scheinbares t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (schein-

bares t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14-7,20 (komplexes m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); Elektrospray-Ionisations-Massenspektrum: m/e 810,3 (MH<sup>+</sup> berechn. für C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>, 810,3).

## BEISPIEL 115

## Enzymherstellung

**[0727]** Synthetische Oligonukleotid-Kassetten aus 444 Basenpaaren wurden gemäß der Wildtyp-Sequenz pET-3b-HIVPR entworfen. Punktmutationen wurden in die DNA eingebaut, welche auf eine optimale Kodon-Nutzung in E. Coli ausgerichtet waren, um die in der nachstehenden Tabelle 2 genannten Aminosäuremutationen zu ergeben. Die Oligonukleotide ließ man wieder reassoziieren und in pUC-18 oder pUC-19 von Midland Certified Reagent Company ligieren. Die Primärsequenz wurde verifiziert, bevor sie durch Nde-I- und Bpu1102-I-Stellen in einen pEt-3b-Expressionsvektor subkloniert und durch automatisierte Doppelstrang-DNA-Sequenzierung erneut bestätigt wurde. Klone, welche die mutierte DNA tragen, wurden wie schon bei Schock et al., J. Biol. Chem. 1996, 271: 31957–31963 und Chen et al., J. Biol. Chem. 1995, 270: 21433–21436 beschrieben transformiert und exprimiert. Die Zellen wurden in 50 mM Tris-HCl pH 8,0, 1 mM EDTA, 0,1% NP40, 10 mM MgCl<sub>2</sub> und 100 µg/ml DNase I mit Hilfe eines Microfluidizer-Prozessors (Microfluidics International Corp., Newton, MA) lysiert. Die mutierte Protease wurde extrahiert, wieder gefaltet und über Affinitätssäulen gereinigt, wie es zuvor von Schock et al., J. Biol. Chem. 1991, 271: 31957–31963, beschrieben wurde. Die Proteinkonzentrationen wurden durch Aminosäureanalyse ermittelt und die Reinheit durch SDS-Gelelektrophorese bestätigt.

## BEISPIEL 116

## Test zur Inhibierung von mikrobiell exprimierter HIV-Protease

**[0728]** Inhibierungsuntersuchungen bei der Reaktion der Protease (die in Escherichia coli exprimiert wurde) mit einem Peptidsubstrat [Val-Ser-Gln-Asn-(Betanaphthyl)Ala-Pro-Ile-Val, 0,5 mg/ml zum Zeitpunkt des Reaktionsbeginns] erfolgten 1 Stunde lang in 50 mM Na-Acetat, pH 5,5, 0,1% bovinem Serumalbumin, 3,75% DMSO bei 30°C. Verschiedene Inhibitorkonzentrationen in 2 ml DMSO wurden zu 50 µl der Peptidlösung in Puffer zugegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von 28 µl 14,3 picomolarer (Wildtyp, K-60, Q-60) und 26,6 pM (V-18) Protease in einer Lösung aus 50 mM Na-Acetat pH 5,5 und 0,1% bovinem Serumalbumin gestartet. Die Reaktion wurde mit 120 µl 10%iger Phosphorsäure gequencht. Die Reaktionsprodukte wurden durch HPLC (VYDAC, weitporig, 5 cm C-18 Umkehrphase, Acetonitrilgradient, 0,1% Phosphorsäure) getrennt. Das Ausmaß der Inhibierung der Reaktion wurde aus den Peakhöhen der Produkte ermittelt. Die HPLC der unabhängig synthetisierten Produkte ergab Quantifizierungsstandards und eine Bestätigung der Produktzusammensetzung. Die in den Beispielen 1–114 hergestellten Verbindungen der Erfindung wiesen IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 1 nM gegen das Wildtyp-Enzym auf. Der IC<sub>50</sub>-Wert von Indinavir gegen das Wildtyp-Enzym beträgt 0,6 nM (im Durchschnitt). Die in den Beispielen 1–144 hergestellten Verbindungen der Erfindung wiesen IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von etwa 0,02 bis etwa 5 nM gegen die mutierten Enzyme Q-60, K-60 und V-18 auf. Diese IC<sub>50</sub>-Werte sind etwa 4 Mal bis mehr als etwa 100 Mal wirksamer als die Werte von 20 bis 50 nM, die für Indinavir gegen dieselben mutierten Enzyme erhalten wurden.

## BEISPIEL 117

## Herstellung von Viruskonstrukten

**[0729]** Mutierte Viren wurden mit Hilfe einer Gapped-Duplex-Oligonukleotid-Mutagenese eines Subklons von Plasmid pWT-6 wie bei Colonna et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. 1988, 85: 5449–5453 beschrieben konstruiert. Infektiöse mutierte Provirus-Klone wurden durch Subklonierung des 833-b.p.-Apal-Sse83871-Fragments, welches das mutagenisierte Proteasegen enthält, in die entsprechenden Stellen von Plasmid pNL4-3 konstruiert (siehe J. Virol. 1986, 59: 284–291). Nach der Transfektion des mutierten Provirus-Klons in HeLa-Zellen und dem Wachstum von Virusstämmen in co-kultivierten menschlichen H9-T-Lymphoidzellen wurde die vollständige Sequenz des Virusproteasegens aus der mutierten Viruspopulation wie in Nature 1995, 374: 569–571 beschrieben verifiziert. Die Aminosäureänderungen bezogen auf die Wildtypsequenz für drei dieser Viruskonstrukte sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2 – Sequenzen von Wildtyp- und mutierter HIV-1-Protease

Wild- typ	L 1 0	K 2 0	L 2 4	M 3 6	S 3 7	R 4 1	M 4 6	I5 4	R 5 7	Q 5 8	I6 2	L 6 3	I6 4	A 7 1	G 7 3	V 7 7	V 8 2	I8 4	L 9 0	I9 3
Q-60	I					K	I	V			V	P		V		I	A		M	L
K-60	I						I	V		E		P	V			I	F		M	L
V-18	I			I	D		I		K			P		V	S			V	M	L

[0730] Siehe Condra et al., J. Virol. 1996, 70: 8270–8276 und Olsen et al., J. Biol. Chem. 1999, 274: 23699–23701 für weitere Details.

## BEISPIEL 118

## Zellausbreitungstest

[0731] Die Inhibierung der Ausbreitung von HIV in der Zellkultur wurde gemäß Nunberg et al., J. Virol. 1991, 65: 4887, gemessen. In diesem Test wurden die MT-4-T-Lymphoidzellen mit HIV-1 (Wildtyp, sofern nichts anderes angegeben ist) durch Verwendung eines vorher bestimmten Inokulums infiziert und die Kulturen 24 Stunden inkubiert. Zu diesem Zeitpunkt waren  $\leq 1\%$  der Zellen positiv laut indirekter Immunfluoreszenz. Die Zellen wurden anschließend ausgiebig gewaschen und auf 96-Well-Kulturschalen verteilt. Zweifach-Reihenverdünnungen von Inhibitor wurden zu den Vertiefungen gegeben und die Kulturen 3 weitere Tage aufrechterhalten. 4 Tage nach der Infektion waren 100% der Zellen in den Kontrollkulturen infiziert. Die HIV-1-p24-Anreicherung wurde direkt mit der Virusausbreitung korreliert.

[0732] Die Zellkultur-Inhibitorkonzentration wurde als die Inhibitorkonzentration in Nanomol/Liter definiert, welche die Ausbreitung der Infektion um wenigstens 95% verringert, oder  $\text{CIC}_{95}$ . Die in den Beispielen 1–114 hergestellten Verbindungen der Erfindung wiesen  $\text{CIC}_{95}$ -Werte im Bereich von weniger als etwa 8 bis etwa 50 nM gegen das Wildtyp-Viruskonstrukt auf. Der  $\text{CIC}_{95}$ -Wert von Indinavir gegen das Wildtyp-Viruskonstrukt beträgt 50 bis 100 nM. Die in den Beispielen 1–114 hergestellten Verbindungen der Erfindung wiesen  $\text{CIC}_{95}$ -Werte im Bereich von etwa 8 bis etwa 125 nM gegen die Viruskonstrukte Q60, K-60 und V-18 auf. Diese  $\text{CIC}_{95}$ -Werte sind etwa 4 Mal bis mehr als etwa 100 Mal wirksamer als die Werte von mehr als 1000 nM, die für Indinavir gegen dieselben Viruskonstrukte erhalten wurden.

## BEISPIEL 119

## Inhibierung der Virusausbreitung

## A. Herstellung einer Suspension von HIV-infizierten MT-4-Zellen

[0733] MT-Zellen werden an Tag 0 in einer Konzentration von 250000 pro ml mit einer 1:1000-Verdünnung von HIV-1-Stamm IIIb (Endkonzentration 125 pg p24/ml; ausreichend, um  $\leq 1\%$  infizierte Zellen an Tag 1 und 25–100% an Tag 4 zu ergeben) infiziert. Die Zellen werden infiziert und in dem folgenden Medium kultiviert: RPMI 1640 (Whittaker BioProducts), 10% deaktiviertes fötales bovines Serum, 4 mM Glutamin (Gibco Labs) und 1:100 Penicillin-Streptomycin (Gibco Labs). Die Mischung wird über Nacht bei 37°C in 5%-CO<sub>2</sub>-Atmosphäre inkubiert.

## B. Behandlung mit Inhibitoren

[0734] Eine Matrix aus Konzentrationen im nanomolaren Bereich der paarweisen Kombinationen wird hergestellt. An Tag 1 werden 125-ml-Aliquote Inhibitor zu äquivalenten Volumen HIV-infizierten MT-4-Zellen (50000 pro Vertiefung) in einer 96-Well-Mikrotiter-Zellkulturplatte zugegeben. Die Inkubation wird 3 Tage bei 37°C in 5%-CO<sub>2</sub>-Atmosphäre fortgesetzt.

## C. Messung der Virusausbreitung

[0735] Mit Hilfe einer Mehrkanal-Pipettiereinrichtung werden die abgesetzten Zellen erneut suspendiert und 125 ml davon in eine separate Mikrotiterplatte überführt. Der Überstand wird auf HIV-p24-Antigen untersucht.

**[0736]** Die Konzentration an HIV-p24-Antigen wird durch einen Enzymimmuntest gemessen, der nachstehend beschrieben wird. Zu messende Aliquote von p24-Antigen werden zu Mikrovertiefungen gegeben, welche mit einem monoklonalen, für HIV-Kern-Antigen spezifischen Antikörper überzogen sind. Die Mikrovertiefungen werden zu diesem Zeitpunkt und bei weiteren angemessenen Schritten, welche folgen, gewaschen. Anschließend wird biotinylierter HIV-spezifischer Antikörper zugegeben, gefolgt von konjugierter Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase. Durch das zugegebene Wasserstoffperoxid und das Tetramethylbenzidinsubstrat findet eine Farbreaktion statt. Die Farbintensität ist proportional zur Konzentration an HIV-p24-Antigen.

## Berechnung des Synergiegrades

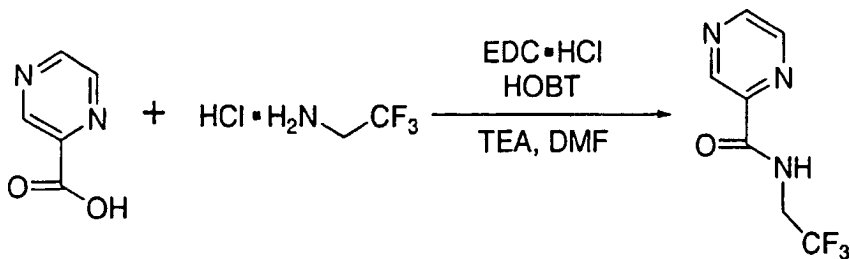
**[0737]** Es wird festgestellt, dass, wenn Synergie auftritt, paarweise Kombinationen von Inhibitoren eine deutlich verbesserte Inhibierung der Virusausbreitung aufweisen, verglichen mit jedem Inhibitor alleine oder verglichen mit der lediglich zusätzlichen Inhibierung eines jeden Inhibitors.

**[0738]** Die Daten werden wie folgt verarbeitet: Die Verhältnisse der fraktionierten inhibitorischen Konzentration (FIC) werden gemäß Elion et al., J. Biol. Chem. 1954, 208: 477, berechnet. Die minimale FIC-Summe, welche die maximale Synergie darstellt, wird für verschiedene paarweise Kombinationen ermittelt. Je kleiner die Zahl, desto größer die Synergie.

### BEISPIEL 120

Herstellung von 4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-2(S)-((2,2,2-trifluorethyl)aminocarbonyl)piperazin

## Schritt Eins: Herstellung des Pyrazinamids

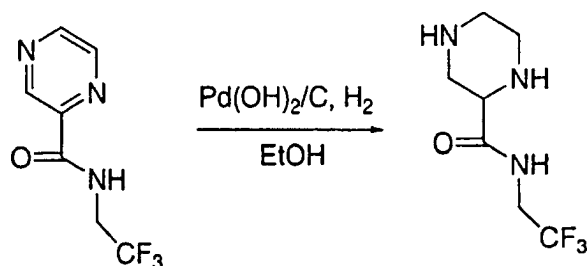


**[0739]** Pyrazin-2-carbonsäure (1204 g) wurde in DMF (4,8 l, 4 ml/g Säure) suspendiert. Anschließend wurden 2,2,2-Trifluorethylamin·HCl (TFEA·HCl) (1200 g), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) (60 g) und Triethylamin (TEA) (1410 ml) der Reihe nach zugegeben (Exothermie bei der Zugabe von TEA, der Kolben wurde mit einem Eisbad gekühlt und die Temperatur unter 35°C gehalten). Die Reaktion wurde auf 15°C abgekühlt und portionsweise mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid·HCl (EDC·HCl) (1940 g) innerhalb von 15–30 Minuten versetzt. Die Reaktionstemperatur wurde unter 35°C gehalten. Als die Reaktion beendet schien (etwa zwei Stunden, < 5% Pyrazin-2-carbonsäure laut LC-Untersuchung) wurde die Reaktionsmischung (gelb/weiße Aufschlämmung) mit 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Wasser (24 l, 20 ml/g Säure) verdünnt und die Reaktionsaufschlämmung unter 35°C gehalten. Die Aufschlämmung wurde auf 10°C abgekühlt, zwei Stunden gealtert und filtriert (Analyse der Stammlösung = 3–4 mg/ml). Der nasse Filterkuchen wurde mit entionisiertem Wasser (12 l, 10 ml/g Säure) gewaschen und unter Vakuum (22" Hg) bei 40°C mit einem Stickstoffstrom getrocknet. Theoretische Ausbeute von 1816 g. Tatsächliche Ausbeute 1533 g (84%).

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 9,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,40 (br. s, 1H), 4,14 (dq, J = 9,4, 6,8 Hz, 2H).

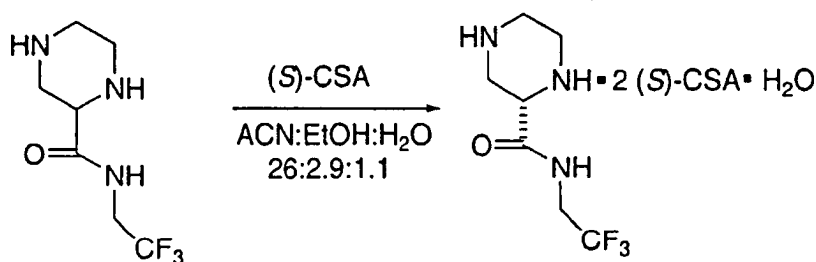
HPLC-Analyse-Bedingungen: Waters-Xterra-RP8-Säule, Elution mit Acetonitril und 5 mM K-Phosphat, eingestellt auf pH = 8, Detektion bei 220 nm.

## Schritt Zwei: Herstellung des Piperazinamids



**[0740]** Pyrazinamid (60,2 g, 0,268 mol, nicht auf Wassergehalt korrigiert) wurde in absolutem Ethanol (550 ml) in einem 1,0-l-Autoklaven-Hydriergefäß suspendiert und auf 15°C abgekühlt. 11 g feuchtes 20% Pd/(OH)<sub>2</sub>/C (20 Gew.-%, 50 Gew.-% nass) wurden zugegeben und die Reaktion drei Mal mit N<sub>2</sub> gespült. H<sub>2</sub> (5 psig) wurde unter Rühren eingebracht und die Temperatur 60 Minuten bei 15°C gehalten. Anschließend wurde die Temperatur auf 60°C erhöht und der Wasserstoffdruck auf 40 psig erhöht und die Reaktionsmischung weitere 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde bei einer Umwandlung von > 99% laut DC-Analyse als beendet angesehen. Die Reaktionsmischung wurde durch Solka-Floc filtriert, und die Katalysator-Feststoffe wurden mit Ethanol (2 × 110 ml) gewaschen. Die Analyse des mit den Waschlösungen vereinten Filtrats ergab 53,5 g des racemischen Piperazinamids (Ausbeute = 86%). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 7,58 (br. s, 1H), 3,90 (dq, J = 9,5, 6,7 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,90 (s, 2H). HPLC-Analyse-Bedingungen: Basische YMC-Säule, Elution mit Acetonitril und 0,1%igem wässrigem H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Detektion bei 210 nm.

## Schritt Drei: Auftrennung des Piperazinamids



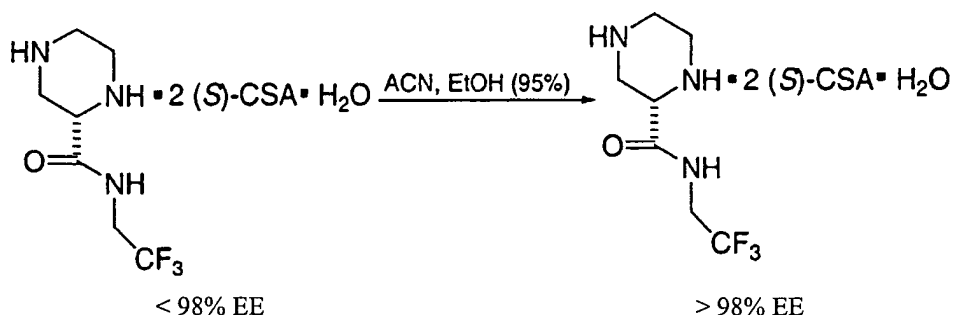
**[0741]** Das Pip-Amid-Ethanol-Filtrat (116,37 g, das 10,3 g racemisches Pip-Amid laut DC-Analyse enthält) wurde im Vakuum bis zu einem Endvolumen von 40,2 ml (3,9 ml pro Gramm Pip-Amid) eingeeengt und die Aufschlämmlung mit 82,4 ml (8 ml pro Gramm Pip-Amid) Acetonitril (ACN) verdünnt und bis zur Homogenität gerührt. Separat wurde (S)-Camphersulfonsäure ((S)-CSA) (19,26 g, MG = 232,30, 1,7 Äquiv.) in 185 ml ACN (18 ml pro Gramm Pip-Amid) gelöst. Der Wassergehalt der beiden Lösungen wurde anschließend durch Karl-Fischer-Titration ermittelt. Die CSA-Lösung wurde zu der Pip-Amid-Lösung zugegeben, was zu einer kleinen Exothermie bis etwa 31–32°C führte. Wasser (11,02 ml, 1,118 ml pro Gramm Pip-Amid abzüglich des Gesamtwassergehalts der zwei Lösungen) wurde anschließend zugegeben, so dass das Acetonitril:Ethanol:Wasser-Verhältnis 26:2,9:1,1 (Vol./Vol./Vol.) betrug. Nach 15–30 Minuten begannen sich Feststoffe zu bilden. Die Lösung/Aufschlämmlung wurde auf 72°C erwärmt, um alle Feststoffe vollständig aufzulösen. Die gelbe Lösung wurde wieder auf 62°C abgekühlt und mit einer Aufschlämmlung von 10,3 mg Pip-Amid-Salz in 1 ml Acetonitril beimpft. Nach einer zweistündigen Alterung bei 62°C ließ man die Aufschlämmlung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen (die Kristallisation war beendet, als der Verlust zu den Stammlösungen < 21 mg Pip-Amid/ml laut DC-Analyse betrug). Die Aufschlämmlung wurde filtriert, dann mit 2 × 30 ml ACN:EtOH:H<sub>2</sub>O-Lösung [(26:2,9:1,1), (Vol.:Vol.:Vol.)] gewaschen. Der nasse Filterkuchen (~13 g, weißer Feststoff) wurde in einem Vakuumofen (24 Inch Hg, Stickstoffstrom) bei 40°C getrocknet, um 11,16 g Produkt (Ausbeute = 33%) zu ergeben. Das Analyseverfahren (Pip-Amid) war das gleiche wie oben. Die Chiralitätsanalyse ergibt einen Enantiomerenüberschuss (EE) von 98,0%.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4,84 (br. s, 5H), 4,64 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 4,13-3,94 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,28 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,82 (d, 14,7 Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,12-1,998 (m, 4H), 1,92 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,09 (s, 6H), 0,87 (s, 6H).

**[0742]** Enantiomerenüberschuss ermittelt durch chirale HPLC des Mono-BOC-Piperazinamids. HPLC-Analyse-Bedingungen: Chirale AGP-Säule, Elution mit Acetonitril und 10 mM Kphosphat, pH = 6,5, Detektion bei 210 nm.

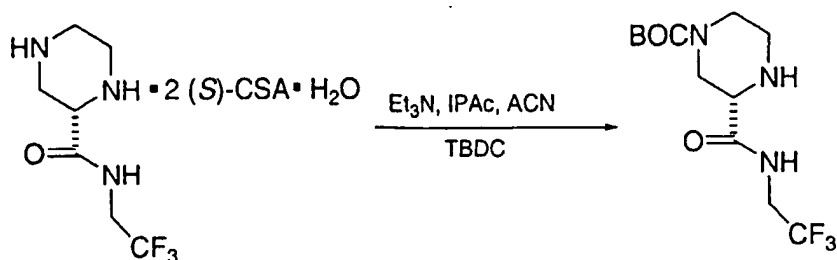


## Schritt Vier: Erhöhung des EE von (S)-Piperazinamid-bis-(S)-CSA-Salz



**[0743]** In einen 12-l-Kolben wurden (S)-Pip-Amidsalz (412,87 g) mit einem EE von weniger als 98%, 7,43 l ACN und 825 ml 190-Proof-EtOH gegeben. Die Aufschlämmung wurde auf 75°C erwärmt, 1 Stunde bei 75°C gealtert (während des Erwärmens dickte die Aufschlämmung beträchtlich ein), dann ließ man sie über Nacht auf 25°C abkühlen. Die Aufschlämmung wurde filtriert und mit EtOH (190 Proof):ACN (10:90) (2 × 800 ml, 2 ml/g) gewaschen. Der weiße Feststoff wurde in einem Vakuumofen bei 24 Inch Hg, 40°C, mit einem Stickstoffstrom getrocknet, um 400 g des Produkts mit einem EE von 99% zu ergeben. Die Analysen (normal und chiral) wurden wie oben in den vorhergehenden Schritten beschrieben durchgeführt.

## Schritt Fünf: Verfahren für (S)-Mono-BOC-piperazinamid: BOC-Schutz



**[0744]** Bis(S)-CSA-piperazinamidsalz (20 g) wurde in einer Mischung aus 113 ml Isopropylacetat (IPAc) und 57 ml Acetonitril suspendiert. Triethylamin (8,26 ml, 2 Äquiv.) wurde zugegeben und die Mischung bis zur Homogenität gerührt. Eine Lösung von Di-t-butyldicarbonat (TBDC) (6,46 g, 1,0 Äquiv.) in einer Mischung aus 20 ml Isopropylacetat und 10 ml Acetonitril (ACN) wurde anschließend innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Nach zweistündiger Alterung wurde die Lösung nach Bedarf durch LC analysiert (Pip-Amid-Analyse, siehe oben), bis die Reaktion beendet war (d. h. weniger als 5% Ausgangsmaterial). Nach dem Ende der Reaktion wurden 100 ml Wasser und 1 ml Isopropylacetat zugegeben, die resultierenden Schichten wurden getrennt und die organische Schicht auf 28 ml eingengt. Der Rückstand wurde anschließend mit 28 ml Isopropylalkohol verdünnt und wieder auf 28 ml eingengt. Dies wurde zwei weitere Male wiederholt. Die Ausbeute an BOC-Pip-Amid betrug 87% bei einem Mono:Bis-BOC-Verhältnis von 95:5, ermittelt durch HPLC.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7,39 (scheinb. t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 3,5, 13,4 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,67 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 3,8, 8,6 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 8,6, 13,3 Hz, 1H), 3,02 (br., 1H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

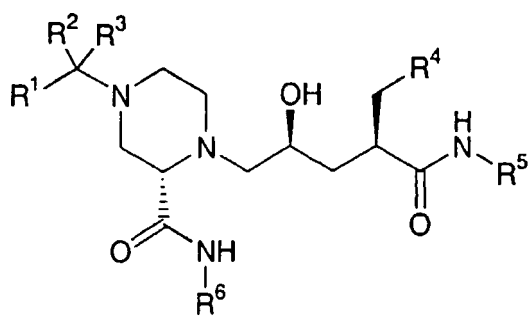
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,43, 154,41, 123,89 (q, J = 78,5 Hz), 80,16, 57,65, 43,63, 45,6 (br.), 44,0 (br.), 40,20 (q, J = 34,7 Hz), 28,19.

HPLC-Analyse-Bedingungen: Basische YMC-Säule, Elution mit Acetonitril und 0,1%igem wässrigem H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Detektion bei 210 nm.

**[0745]** Obwohl die obige Beschreibung die Grundlagen der vorliegenden Erfindung lehrt und für Veranschaulichungszwecke Beispiele angegeben sind, umfasst die Ausführung der Erfindung alle üblichen Variationen, Adaptationen und/oder Modifizierungen, die in den Umfang der folgenden Ansprüche fallen.

## Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel:



wobei

$R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (e)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (g) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (h)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (i) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (j) S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),
- (k) Heterocyclus oder

(l) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl) und  $NR^aR^b$ , ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $NR^aR^b$ ,
- (e)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (g)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (h) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (i)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (j) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (k) S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),
- (l) Phenyl,
- (m) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),
- (l) Heterocyclus oder

(m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_6$ -Alkyl),  $NR^aR^b$ , und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, ist,

$R^2$  und  $R^3$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl bilden,

$R^4$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder Heteroaryl ist und jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder Aryl ist,

$R^5$  Carbocycclus, substituiertem Carbocycclus, Heterocyclus oder substituiertem Heterocyclus ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Carbocycclus oder substituiertem Heterocyclus unabhängig Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist,

$R^6$  fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist und

$R^a$  und  $R^b$  jeweils unabhängig Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl sind oder  $R^a$  und  $R^b$  zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_6$ -Azacycloalkyl bilden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

$R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (e)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (g) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (h)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (i) Heterocyclus oder

(j) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und  $NR^aR^b$ , ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d)  $NR^aR^b$ ,
- (e)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (f)  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,
- (g)  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl,
- (h) fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,
- (i)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (j) Phenyl,
- (k) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,
- (l) Heterocyclus oder

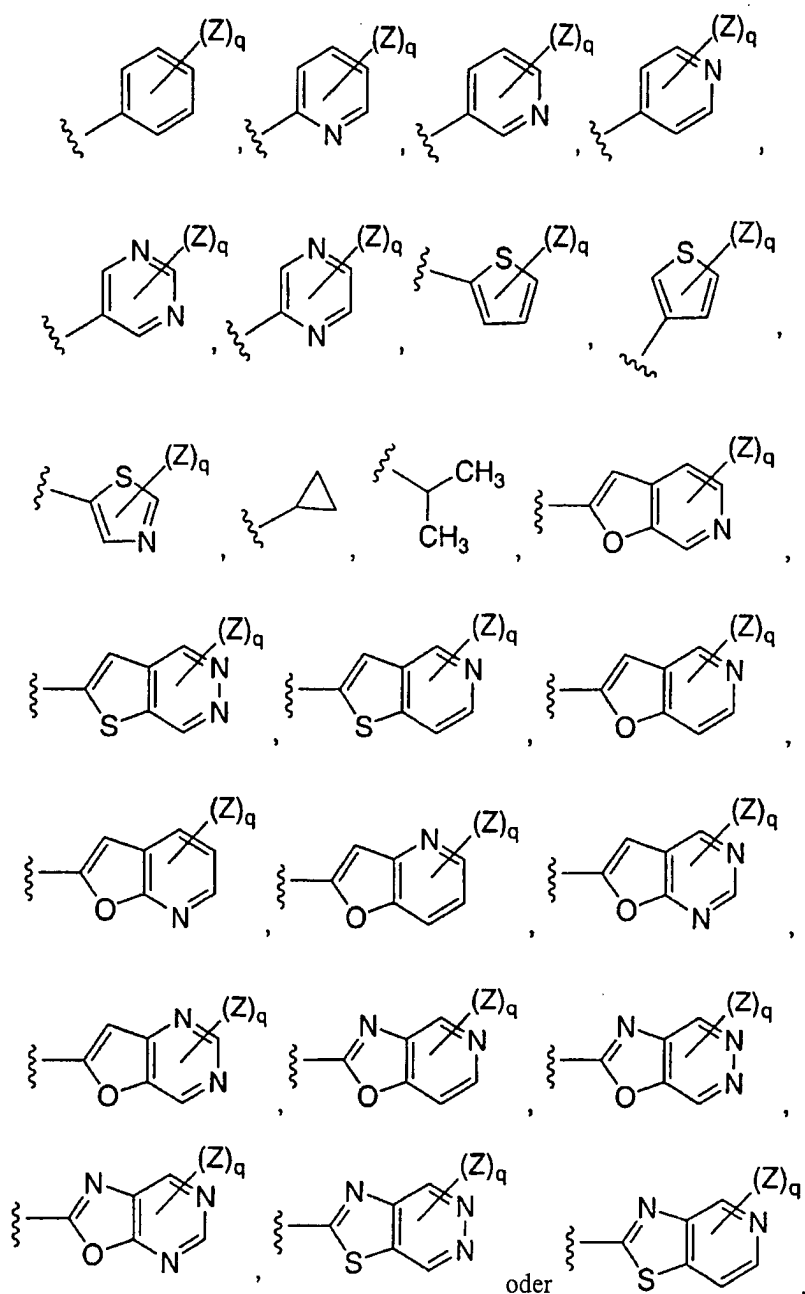
(m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und  $NR^aR^b$ , ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

$R^4$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Thiazolyl, Pyridofuranyl, Pyrimidofuranyl, Pyridothienyl, Pyridazothienyl, Pyridooxazolyl, Pyridazooxazolyl, Pyrimidooxazolyl, Pyridothiazolyl und Pyridazothiazolyl, und wobei jeder der Substituenten an substituiertem Phenyl oder substituiertem Heteroaryl unabhängig Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Die Verbindung gemäß Anspruch 3, wobei

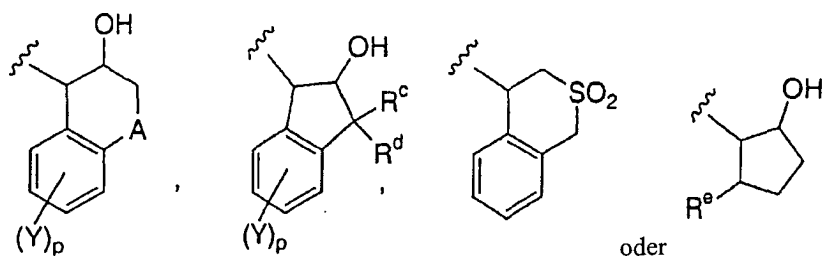
$R^4$  ist



jedes Z unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist und  
q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $R^5$  Carbocyclus, substituierter Carbocyclus, Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist, wobei Carbocyclus Cyclopentyl, Indanyl oder Tetralin ist und Heterocyclus Chroman, Thiochroman oder Dioxoisothiochroman ist, wobei jeder der Substituenten an substituiertem Carbocyclus oder substituiertem Heterocyclus unabhängig Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

6. Die Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei



ist,

wobei

A CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, O oder S ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist,

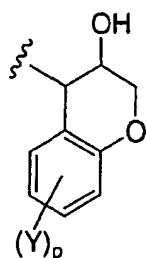
R<sup>c</sup> und R<sup>d</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind oder R<sup>c</sup> und R<sup>d</sup> zusammen mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl bilden, R<sup>e</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl ist und

p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7. Die Verbindung gemäß Anspruch 6, wobei

R<sup>5</sup>

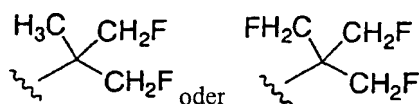
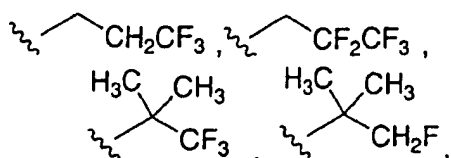
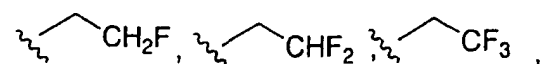


ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

8. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>6</sup>

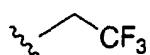


ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

9. Die Verbindung gemäß Anspruch 8, wobei

R<sup>6</sup>



ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

10. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl (i) ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer Ring, der aus Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, oder (ii) ein 8- bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, S und O, besteht, wobei wenigstens einer der Ringe in dem bicyclischen System ein aromatischer Ring ist, ist, wobei

(i) jeder der Substituenten an substituiertem Aryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (e) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,
- (f) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,
- (g) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (h) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- (i) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- (j) S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl),
- (k) Heterocyclus oder

(l) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, ist,

(ii) jeder der Substituenten an substituiertem Heteroaryl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- (e) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (f) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl,
- (g) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,
- (h) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- (j) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,
- (k) S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl),
- (l) Phenyl,

(m) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl),

(l) Heterocyclus oder

(m) Heterocyclus, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

11. Die Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl oder substituiertes Heteroaryl ist, wobei Heteroaryl Pyridyl, Methylendioxyphenyl, Furanyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Azabenzothiazolyl, Azabenzoxazolyl, Azabenzofuranyl, Azabenzothiofuranyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Indazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiophenyl oder Thienothiophenyl ist, und wobei

(i) jeder der Substituenten am substituierten Phenyl unabhängig

- (a) Halogen,
- (b) Cyano,
- (c) Hydroxy,
- (d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- (e) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- (f) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,
- (g) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,
- (h) S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl),

(i) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder

(j) substituierter Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (i) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) und NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, und  
 (ii) jeder der Substituenten am substituierten Heteroaryl unabhängig

(a) Halogen,

(b) Cyano,

(c) Hydroxy,

(d) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, wenn und nur wenn Heteroaryl Pyridyl ist,

(e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

(f) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

(g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,

(h) fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,

(i) S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl),

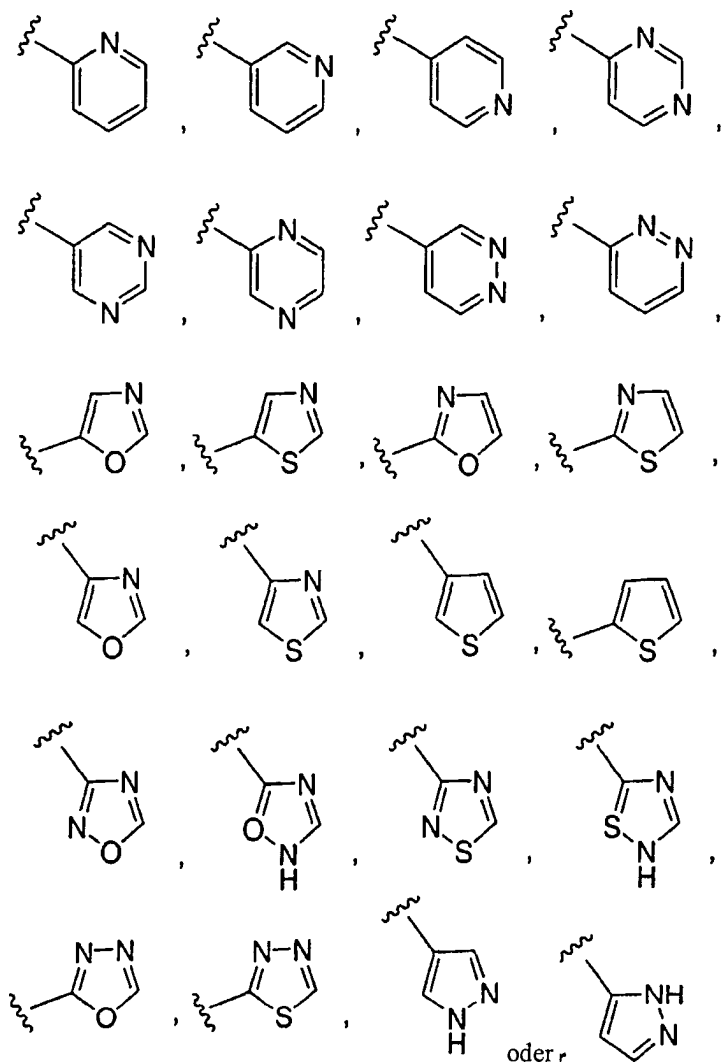
(j) Phenyl,

(k) Phenyl, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl),

(l) Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring ist, bestehend aus Kohlenstoffatomen und von 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S,

(m) substituierter Heterocyclus, der ein 5- oder 6-gliedriger ungesättigter monocyclischer Ring wie in (l) definiert ist, substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

12. Die Verbindung gemäß Anspruch 11, wobei Heterocyclus in (i)(i) und (ii)(l) jeweils unabhängig

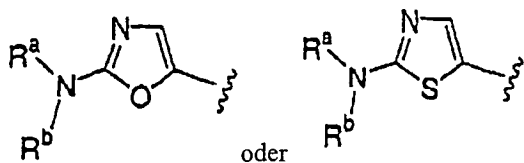


ist,

und wobei

substituierter Heterocyclus in (i)(j) ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), und

substituierter Heterocyclus in (ii)(m) ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, oder

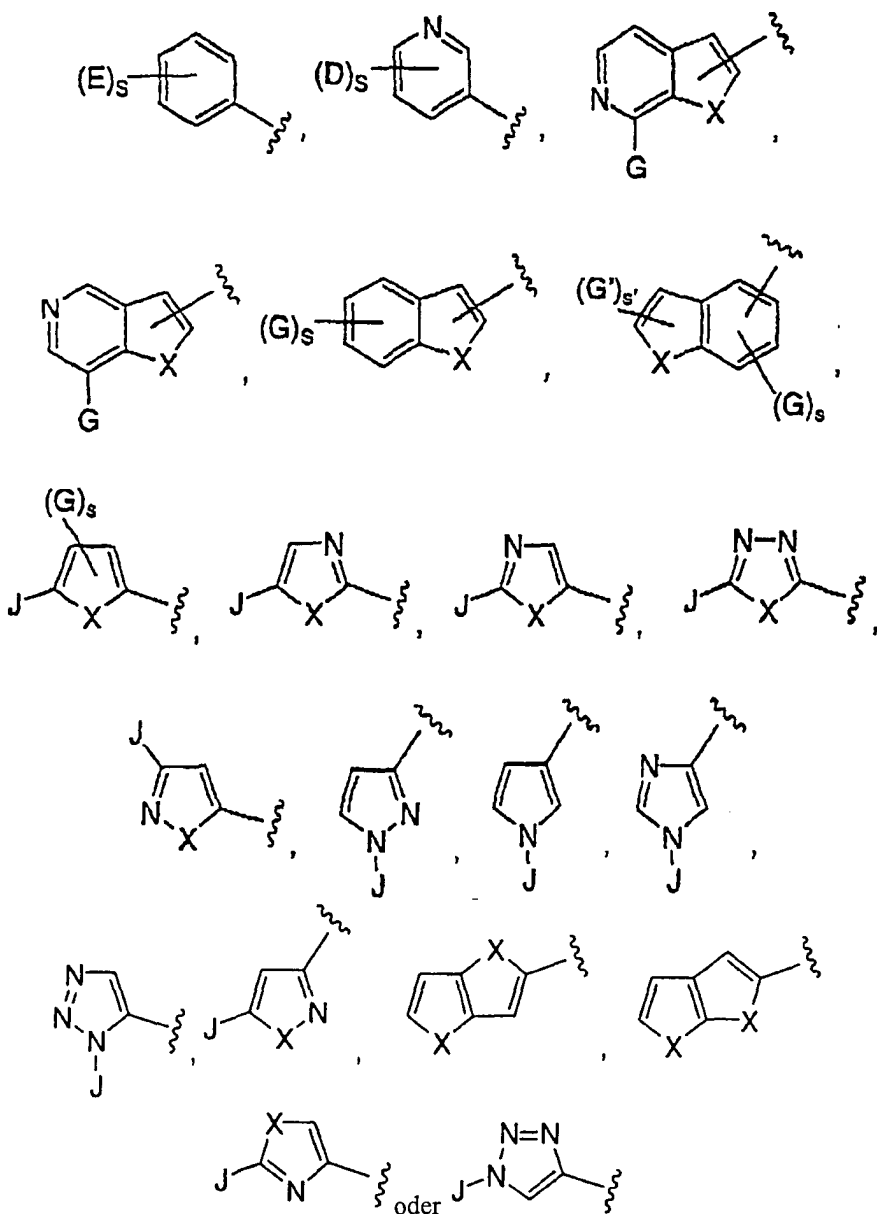


ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

13. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei

$R^1$  ist



ist,

jedes D unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ , fluoriertes

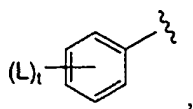


$C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl), Phenyl, substituiertes Phenyl, Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist, wobei substituiertes Phenyl Phenyl mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ist und wobei substituiertes Heterocyclus Heterocyclus mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl), ist,

jedes E unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

G und G' jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,

J

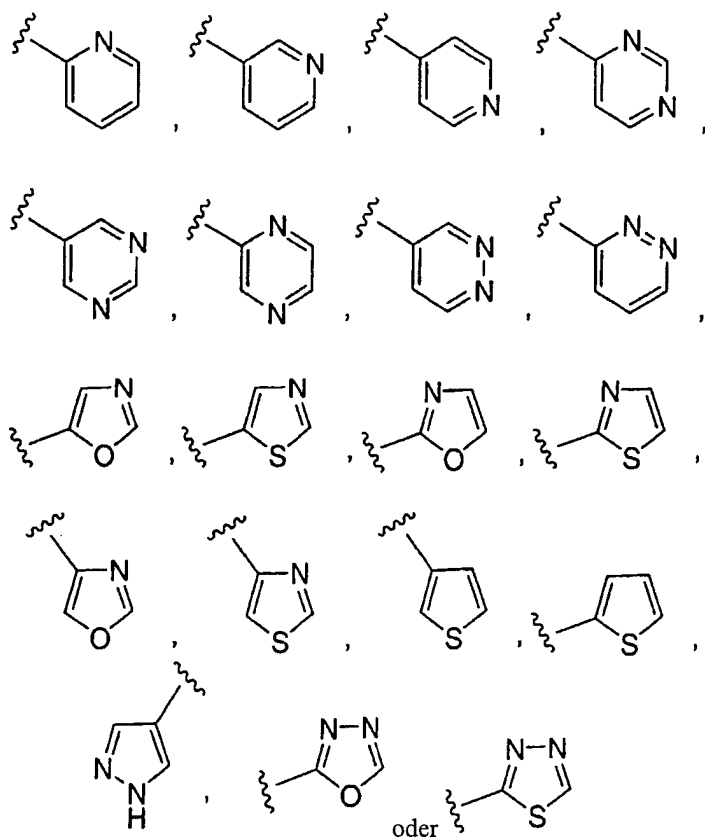


Heterocyclus oder substituiertes Heterocyclus ist,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy ist,

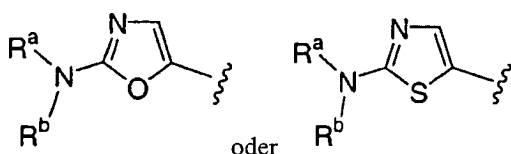
X O oder S ist,

Heterocyclus in jedem D, E und J unabhängig



ist,

substituiertes Heterocyclus in jedem E und J unabhängig Heterocyclus wie oben definiert mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, fluoriertem  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, S-( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl),  $NR^aR^b$ , Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, ist oder

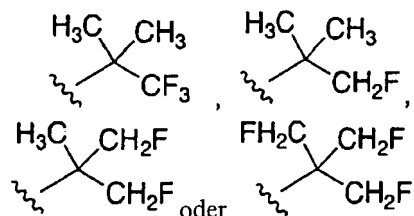
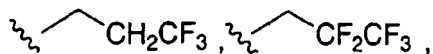
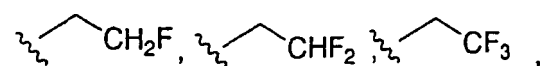


ist, und

s, s' und t jeweils unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 2 sind,

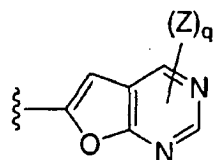
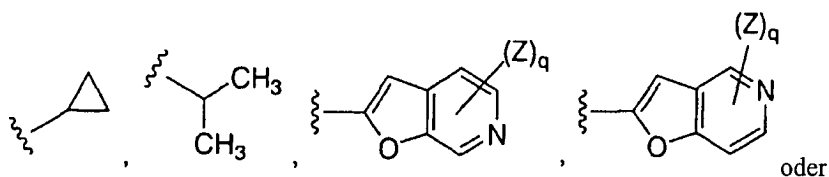
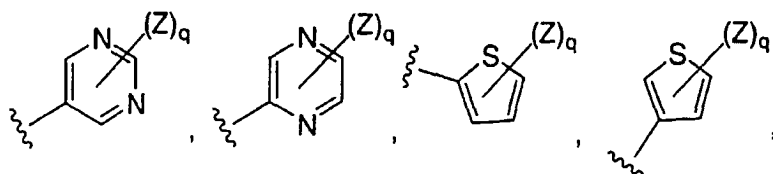
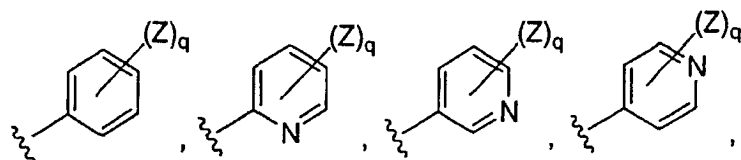
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

14. Die Verbindung gemäß Anspruch 13, wobei  $R^6$



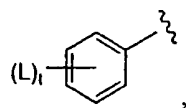
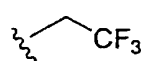
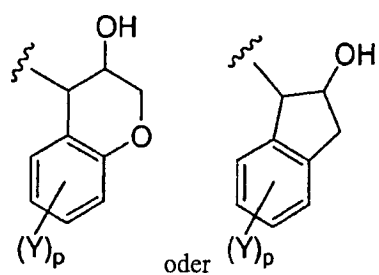
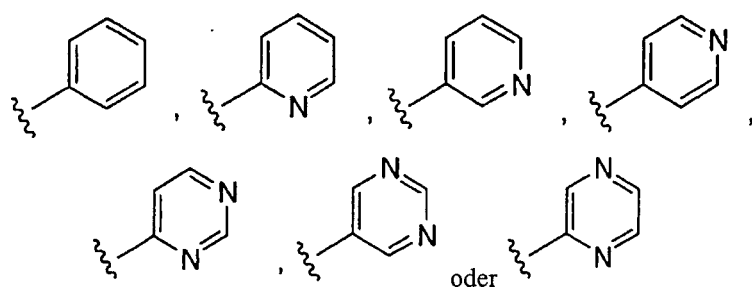
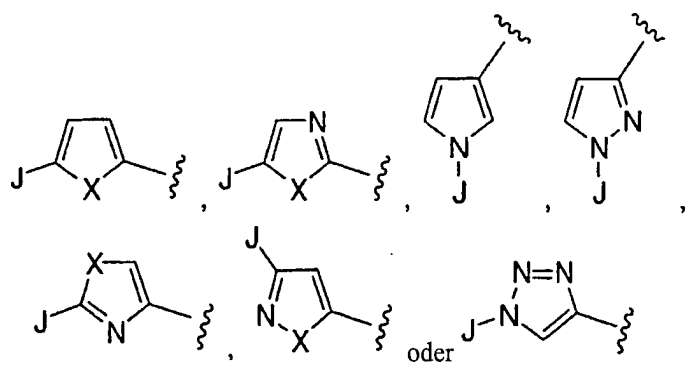
ist,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

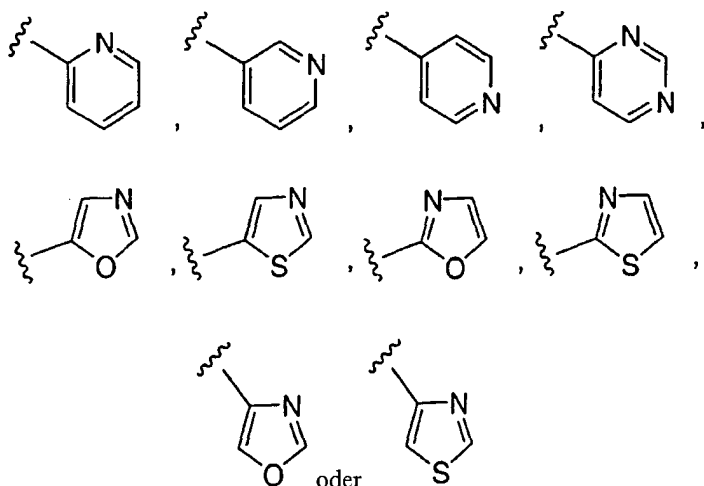
15. Die Verbindung gemäß Anspruch 14, wobei  $R^4$



ist,  
jedes Z unabhängig Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  ist und  
q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

16. Die Verbindung gemäß Anspruch 15, wobei  $R^1$





ist,

substituierter Heterocyclus ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Thiazolyl und Oxazolyl,

X O oder S ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist und p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

17. Die Verbindung gemäß Anspruch 16, wobei

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl sind,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist,

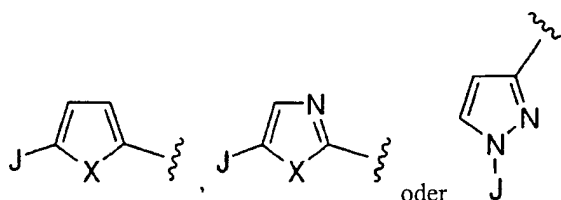
jedes Y unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist und

jeder der Substituenten an substituiertem Heterocyclus unabhängig Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, Methyl, Ethyl, n-Propyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Thiazolyl ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

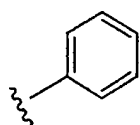
18. Die Verbindung gemäß Anspruch 16, wobei

R<sup>1</sup>



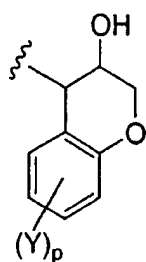
ist,

R<sup>4</sup>

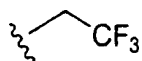


ist,

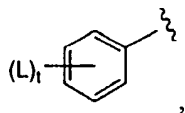
R<sup>5</sup>



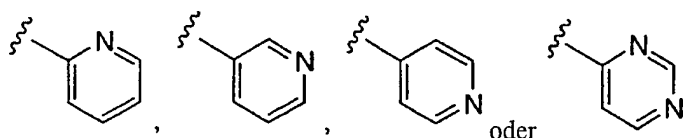
ist,  
R<sup>6</sup>



ist,  
J



Heterocyclus oder substituierter Heterocyclus ist,  
Heterocyclus



ist,

substituierter Heterocyclus ein wie oben definierter Heterocyclus ist mit einem oder mehreren Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, fluoriertem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Thiazolyl und Oxazolyl,

X O oder S ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy ist und

p eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

19. Die Verbindung gemäß Anspruch 18, wobei

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl sind,

jedes L unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist,

jedes Y unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist und

jeder der Substituenten an substituiertem Heterocyclus unabhängig Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, Methyl, Ethyl, n-Propyl, -S-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Thiazolyl ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

20. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylmethylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzofuran-4-yl)-2-[[[(2-fluor-1,1-bis(fluormethyl)ethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-2-[[[(1,1-Bis(fluormethyl)ethyl)amino]carbonyl]-N-((3S, 4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-2-[[[(2-fluor-1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
(αR, γS, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl-1-methylethyl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2-fluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,

roxy-2-[[[(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)amino]carbonyl]-1-(phenylmethyl)-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(3-pyridinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(3-methyl-7-methoxy-4-benzofuranyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuran yl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-γ-hydroxy-α-(phenyl methyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-(3-pyridinylmeth yl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-(2-Benzopyranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-(thie no[2,3-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-[(2,6-Difluorophenyl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-(thie no[3,2-b]thien-2-ylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(7-methoxy-2-benzofuran yl)methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(3-pyridinylmethyl)-4-[[5-(2 -thienyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl) methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl )methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[[5-(5-methyl-2-thienyl)-2-f uranyl]methyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl ]-α-(4-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-(2-Benzofuranylmethyl)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(4-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(4-pyridinyl) -2-furanyl]ethyl]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4- pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-α-(phenylmethyl)-4-[1-[5-(4- pyridinyl)-1-furanyl]ethyl]-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H- pyrrol-3-yl)ethyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-is oxazolyl)ethyl]-α-(3-pyridinylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-hydroxy-4-[1-methyl-1-(3-phenyl-5-is oxazolyl)ethyl]]-α-(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinipentanamid,  
(αR,γS,2S)-4-[(7-Chlorbenzofuran-2-yl)methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)-γ-h

[illegible]

methyl]- $\alpha$ -(2-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(5-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]- $\alpha$ -(3-thienylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[[5-(phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(2-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-Dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((1S,2R)-1,2-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[1-methyl-1-[5-(5-chlor-2-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(3-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[(4-chlor-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-4-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-4-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyranyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(5-pyrimidinyl)-1-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-(4S-3,4-Dihydro-1H-2,2-dioxobenzothiopyranyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-furanyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

21. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-methyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(5-hydroxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethoxy)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-[5-(Difluormethyl)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(2-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(3-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-ethoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-fluor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-ethyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(5-propyl-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,



( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-4-methyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-[5-(methylthio)-3-pyridinyl]-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-dimethylamino-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[3-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-5-isoxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(5-Methoxy-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(5-Chlor-3-pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[2-(3-Pyridinyl)-4-thiazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-methoxy-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-chlor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(5-fluor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[1-(3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-Phenyl-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(furo[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

22. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-(1-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-1-methylethyl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[(5-phenyl-2-furanyl)methyl]- $\alpha$ -(4-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)ethyl]- $\alpha$ -(3-pyridinylmethyl)-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-4-[[5-(2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-2-[[2,2,2-trifluorethyl]amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,

( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-4-[[5-(5-Chlor-2-pyridinyl)-2-furanyl]methyl]-N-((3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl)- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-methyl-1-[5-(3-pyridinyl)-2-oxazolyl]ethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-methoxy-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\gamma$ -hydroxy-4-[1-[5-(5-fluor-3-pyridinyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ R, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-n-hydroxy-4-[1-[1-(5-fluor-3-pyridinyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Chlorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-4-[1-[5-(4-Fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]-N-[(3S,4S)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]- $\alpha$ -(furo[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 ( $\alpha$ S, $\gamma$ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-4-[1-[5-(4-fluorphenyl)-2-oxazolyl]-1-methylethyl]- $\alpha$ -(furo[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)- $\gamma$ -hydroxy-2-[[[(2,2,2-trifluorethyl)amino]carbonyl]-1-piperazinpentanamid,  
 und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

23. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 22 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

24. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem HIV/AIDS-Behandlungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus HIV/AIDS-Antivirumitteln, Immunmodulatoren und Antiinfektiva, enthält.

25. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, wobei die Zusammensetzung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem Antivirumittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Nichtnukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, enthält.

26. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 25, die ferner eine therapeutisch wirksame Menge eines weiteren HIV-Protease-Inhibitors enthält.

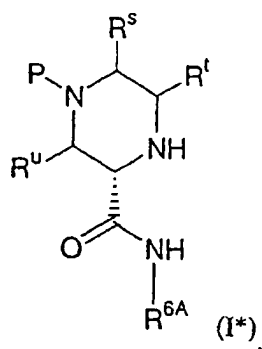
27. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, die ferner einen Cytochrom-P450-Monooxygenase-Inhibitor in einer wirksamen Menge, um die Pharmakokinetik der Verbindung zu verbessern, enthält.

28. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 27, wobei der Cytochrom-P450-Inhibitor ausgewählt ist aus Indinavir, Ritonavir und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

29. Eine Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 22 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers durch Therapie.

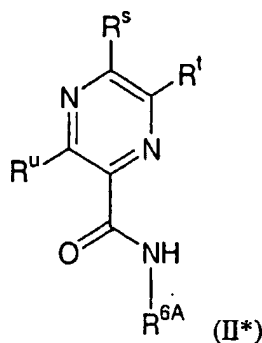
30. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 22 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung von HIV-Protease oder zur Prävention oder Behandlung einer HIV-Infektion oder zur Behandlung von AIDS.

31. Ein Verfahren zur Herstellung eines am Stickstoff geschützten Piperazincarboxamids der Formel (I\*):

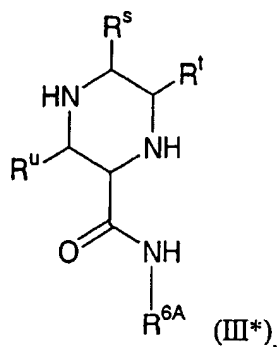


wobei das Verfahren umfasst:

(A) Hydrierung eines Pyrazincarboxamids der Formel (II\*):



in einem Lösungsmittel, um das entsprechende Piperazincarboxamid der Formel (III\*) zu ergeben:



(B) Abtrennen des S-Carboxamid-Isomers der Verbindung III\* durch:

(b1) Bilden einer Lösung, die Verbindung III\*, eine chirale Säure und Lösungsmittel enthält,

(b2) Kristallisieren eines Salzes aus der Lösung, das überwiegend entweder das S- oder das R-Isomer enthält,

(b3) wenn die ausgefällten Salzkristalle überwiegend aus dem erwünschten Isomer bestehen, Abtrennen der Salzkristalle von der Stammlösung, und

(b4) wenn die Stammlösung überwiegend aus dem erwünschten Isomer besteht, Abtrennen der Salzkristalle von der Stammlösung und Gewinnen des Isomers aus der Stammlösung, und

(C) Aufbrechen des abgetrennten kristallinen Salzes des S-Carboxamid-Isomers durch Behandlung des Salzes mit Base und Behandlung des freien S-Isomers mit einem stickstoffschützenden Mittel, um Piperazinamid (I\*) zu ergeben,

wobei

P eine stickstoffschützende Gruppe ist,

R<sup>6A</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder fluoriertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und

jeder der Reste R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup> und R<sup>u</sup> unabhängig Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C(=O)R<sup>w</sup>, -COOR<sup>w</sup> oder -C(=O)NR<sup>w</sup>R<sup>z</sup> ist,

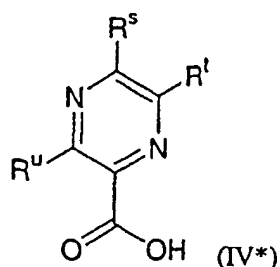
wobei R<sup>w</sup> und R<sup>z</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl sind.

32. Das Verfahren gemäß Anspruch 31, wobei in Schritt (b1) die chirale Säure (S)-Camphersulfonsäure ist und das Lösungsmittel aus Acetonitril, Ethanol und Wasser besteht.

33. Das Verfahren gemäß Anspruch 31 oder 32, wobei P ist:

- (a) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)oxycarbonyl,
- (b) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl)oxycarbonyl,
- (c) Benzyloxycarbonyl, wobei das Benzyl gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Halogen,
- (d) Benzyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Halogen,
- (e) Trihalogenacetyl oder
- (f) Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)silyl.

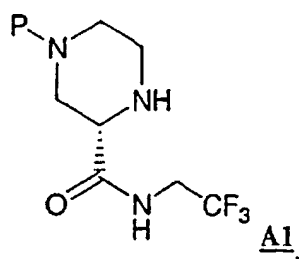
34. Das Verfahren gemäß Anspruch 31, 32 oder 33, das ferner umfasst  
(Z) Umsetzung einer Pyrazincarbonsäure der Formel (IV\*):



mit R<sup>6A</sup>NH<sub>2</sub> oder einem Säuresalz davon in Gegenwart eines Kupplungsmittels, um Pyrazincarboxamid II\* zu erhalten.

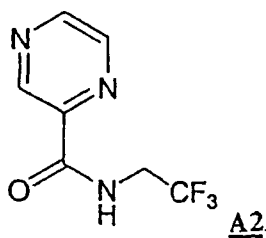
35. Das Verfahren gemäß Anspruch 34, wobei das Kupplungsmittel Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, EDC, N,N'-Carbonyldiimidazol, POCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>ClF oder Chlorsulfonylisocyanat ist.

36. Das Verfahren gemäß Anspruch 31, das ein Verfahren zur Herstellung eines am Stickstoff geschützten Piperazincarboxamids der Formel A1 ist:

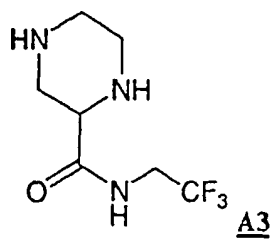


wobei P eine stickstoffschützende Gruppe ist und das Verfahren umfasst:

(A) Hydrieren eines Pyrazincarboxamids der Formel A2:



in einem Lösungsmittel und in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, um ein Piperazincarboxamid der Formel A3 zu ergeben:



(B) Abtrennen des S-Carboxamid-Isomers der Verbindung A3 durch:

(b1) Bilden einer Lösung, die Verbindung, (S)-Camphersulfonsäure und Lösungsmittel enthält, und

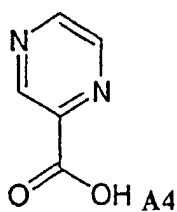
(b2) Kristallisieren eines Salzes aus der Lösung, das überwiegend das S-Isomer enthält, und

(C) Aufbrechen des abgetrennten Kristallsalzes des S-Carboxamid-Isomers durch Behandlung des Salzes mit Base und Behandeln des resultierenden S-Isomers in Form der freien Base mit einem stickstoffschützenden Mittel, um Piperazincarboxamid A1 zu erhalten.

37. Das Verfahren gemäß Anspruch 36, wobei in Schritt (b1) die (S)-Camphersulfonsäure in einer Menge im Bereich von etwa 1,2 bis 2,0 Äquivalenten pro Äquivalent A3 eingesetzt wird und das Lösungsmittel aus Acetonitril, Ethanol und Wasser besteht, wobei das Wasser etwa 2 bis etwa 7 Gew.-% des Lösungsmittels ausmacht und das Volumenverhältnis von Acetonitril zu Wasser im Bereich von etwa 9:1 bis etwa 6:4 liegt.

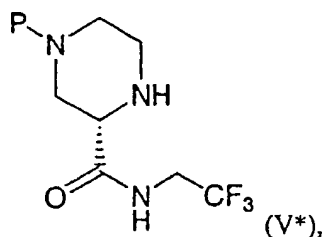
38. Das Verfahren gemäß Anspruch 36 oder 37, das ferner umfasst:

(Z) Umsetzung einer Pyrazincarbonsäure der Formel A4:



mit  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder einem Säuresalz davon in Gegenwart von EDC und HOBt, um Pyrazincarboxamid A2 zu erhalten.

39. Eine Verbindung der Formel (V\*):



wobei P eine stickstoffschützende Gruppe ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen