



(12) PATENT

(11) 343950

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

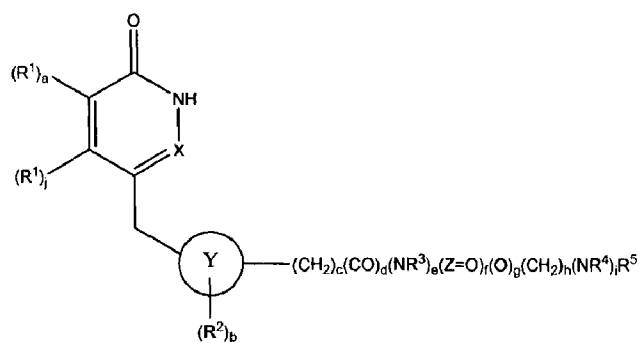
A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20085397	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.05.25 PCT/GB2007/050295
(22)	Inng.dag	2008.12.29	(85)	Videreføringsdag	2008.12.29
(24)	Løpedag	2007.05.25	(30)	Prioritet	2006.05.31, GB, 0610680.1
(41)	Alm.tilgj	2009.02.25			
(45)	Meddelt	2019.07.22			
(73)	Innehaver	MSD Italia S.R.L., Via Vitorchiano 151, 00189 ROMA, Italia			
(72)	Oppfinner	Olaf Kinzel, c/o IRBM, Via Pontina Km 30, 600, 00040 POMEZIA, Italia Philip Jones, c/o IRBM, Via Pontina KM 30 600, 00040 POMEZIA, Italia Giovanna Pescatore, c/o IRBM, Via Pontina KM 30 600, 00040 POMEZIA, Italia Laura Llauger Bufi, c/o IRBM, Via Pontina KM 30 600, 00040 POMEZIA, Italia Carsten Schultz-Fademrecht, c/o IRBM, Via Pontina KM 30 600, 00040 POMEZIA, Italia Federica Ferrigno, c/o IRBM, Via Pontina KM 30 600, 00040 POMEZIA, Italia			
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Pyridinon- og pyridazinonderivater som inhibitorer av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), samt farmasøytisk preparat, og farmasøytisk kombinasjon derav for anvendelse i terapi			
(56)	Anførte publikasjoner	NO 20080058 A, WO 2007009913 A, EP 0810218 A1, US 2005234236 A1, WO 2004085406 A1, LEESON P D et al., "Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogues containing 3'-arylmethyl substituents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, (19890201), vol. 32, no. 2, ISSN 0022-2623, pages 320 – 336			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel I:



og farmasøytisk akseptable salter eller tautomerer derav som er inhibitorer av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) og således er anvendbare til behandlingen av kreft, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, slag, nyresvikt, hjerte- og karsykdommer, andre karsykdommer enn hjerte- og karsykdommer, diabetes mellitus, neurodegenerative sykdommer, retrovirusinfeksjoner, retinal skade, hudaldring og UV-indusert hudskade, og som kjemo- eller strålingssensitiserende midler for kreftbehandling.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører pyridinon- og pyridazinonderivater som er inhibitorer av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), tidligere kjent som poly(ADP-ribose)syntase og poly(ADP-ribosyl)transferase. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er anvendbare som monoterapier i tumorer med spesifikke defekter i DNA-reparasjonsreaksjonsspor, og som forsterkere av visse DNA-skadende midler, slik som antikreftmidler og strålingsterapi. Videre er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendbare til å redusere cellenekrose (ved slag og hjerteinfarkt), nedregulering av betennelse og vevsskade, behandling av retrovirusinfeksjoner og beskyttelse mot toksisiteten ved kjemoterapi.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) utgjør en superfamilie av 18 proteiner som inneholder katalytiske PARP-domener (Bioessays (2004), 26:1148). Disse proteinene omfatter PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankyrase-1, tankyrase-2, vaultPARP og TiPARP. PARP-1, det grunnleggende medlem, består av tre hoveddomener: et amino(N)-terminalt, DNA-bindende domene (DBD) som inneholder to sinkfingre, automodifikasjonsdomenet og et karboksy(C)-terminalt, katalytisk domene.

PARP er kjerne- og cytoplasmaenzymer som spalter NAD^+ til nikotinamid og ADP-ribose slik at det dannes lange og forgrenede ADP-ribosepolymerer på målproteiner, inkludert topoisomeraser, histoner og PARP selv (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998), 245:1-10).

Poly(ADP-ribosyl)ering har vært tillatt i flere biologiske prosesser, inkludert DNA-reparasjon, gentranskripsjon, cellesyklusprogresjon, celledød, kromatinfunksjoner og genomisk stabilitet.

Den katalytiske aktiviteten til PARP-1 og PARP-2 er blitt påvist å bli øyeblikkelig stimulert av DNA-trådbrudd (se Pharmacological Research (2005), 52:25-33). Som respons på DNA-skade binder PARP-1 seg til enkelt- og dobbelt-DNA-innsnitt. Under normale fysiologiske tilstander er det minimal PARP-aktivitet, etter DNA-skade inntreffer imidlertid en øyeblikkelig aktivering av PARP-aktivitet på opptil 500 ganger. Både PARP-1 og PARP-2 påviser DNA-tråдавbrudd som virker som innsnittssensorer, noe som gir hurtige signaler for å stoppe transkripsjon og rekruttering av enzymene som kreves for DNA-reparasjon på skadestedet. Ettersom strålingsterapi og mange kjemoterapeutiske fremgangsmåter for kreftterapi virker ved å indusere DNA-skade, er PARP-inhibitorer anvendbare som kjemo- og radiosensitiseringsmidler for kreftbehandling. PARP-inhibitorer er blitt rapportert å være effektive ved strålingssensitivisering av hypoksiske tumorceller (US 5 032 617, US 5 215 738 og US 5 041 653).

Mesteparten av de biologiske effektene av PARP relaterer seg til denne poly-(ADP-ribosyl)eringsprosessen som påvirker egenskapene og funksjonen til målproteinene; til PAR-oligomerene som, når de spaltes fra poly(ADP-ribosyl)erte proteiner, gir klare celle-effekter; den fysiske sammenslutning mellom PARP og kjerneproteiner for å danne

funksjonelle komplekser; og senkingen av det cellulære nivået av dets substrat-NAD⁺ (Nature Review (2005), 4:421-440).

Ved siden av å være involvert i DNA-reparasjon, kan PARP også virke som mediator for celledød. Dens sterke aktivering ved patologiske tilstander, slik som iskemi og reperfusjonsskade, kan resultere i vesentlig uttømming av det intercellulære NAD⁺, noe som kan føre til forstyrrelse i flere NAD⁺-avhengige metabolske reaksjonsspor og resultere i celledød (se Pharmacological Research (2005), 52:44-59). Som et resultat av PARP-aktivering avtar NAD⁺-nivåer betydelig. Omfattende PARP-aktivering fører til alvorlig uttømming av NAD⁺ i celler som lider av massiv DNA-skade. Den korte halveringstiden til poly(ADP-ribose) resulterer i en hurtig omsetningshastighet, ettersom poly(ADP-ribose), når den først er dannet, hurtig nedbrytes ved hjelp av den grunnleggende aktive poly(ADP-ribose)glykohydrolasen (PARG). PARP og PARG danner en syklus som omdanner en stor mengde NAD⁺ til ADP-ribose, noe som forårsaker et fall i NAD⁺ og ATP til mindre enn 20 % av det normale nivået. Et slikt scenario er spesielt ufordelaktig under iskemi når oksygenberøvelse allerede har kompromittert cellulær energiuttømming drastisk. Etterfølgende produksjon av fritt radikal under reperfusjon antas å være en hovedårsak til vevsskade. En del av ATP-fallet som er typisk i mange organer under iskemi og reperfusjon, kan knyttes til NAD⁺-uttømming på grunn av poly(ADP-ribose)omsetning. PARP-inhibering forventes således å konservere det cellulære energinivået og derved forsterke overlevelsen av iskemisk vev etter skade. Forbindelser som er inhibitorer av PARP, er derfor anvendbare til behandling av tilstander som fås fra PARP-mediert celledød, inkludert neurologiske tilstander, slik som slag, traume og Parkinsons sykdom.

PARP-inhibitorer er blitt påvist å være anvendbare til den spesifikke drepingen av BRCA-1- og BRCA-2-fattige tumorer (Nature (2005), 434:913-916 og 917-921; og Cancer Biology & Therapy (2005), 4:934-936).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å være selektive ved dreping av celler med defekter i ATM, DNA_PK eller KU80 (Nucleic Acid Research (2006), 34:1685-1691).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å øke virkningen av antikreftlegemidler (Pharmacological Research (2005), 52:25-33), inkludert platinaforbindelser, slik som cisplatin og karboplatin (Cancer Chemother. Pharmacol. (1993), 33:157-162; og Mol. Cancer Ther. (2003), 2:371-382). PARP-inhibitorer er blitt påvist å øke antitumoraktiviteten til topoisomerase I-inhibitorer, slik som irinotekan og topotekan (Mol. Cancer Ther. (2003), 2:371-382; og Clin. Cancer Res. (2000), 6:2860-2867), og dette er blitt påvist i *in vivo*-modeller (J. Natl. Cancer Inst. (2004), 96:56-67).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å gjenopprette ømfintligheten overfor de cytotoksiske og antiproliferative effektene av temozolomid (TMZ) (se Curr. Med. Chem. (2002), 9:1285-1301; og Med. Chem. Rev. Online (2004), 1:144-150). Dette er blitt påvist i en rekke *in vitro*-modeller (Br. J. Cancer (1995), 72:849-856; Br. J. Cancer (1996), 74:1030-1036; Mol. Pharmacol. (1997), 52:249-258; Leukemia (1999), 13:901-909; Glia

(2002), 40:44-54; og Clin. Cancer Res. (2000), 6:2860-2867, og (2004), 10:881-889), og *in vivo*-modeller (Blood (2002), 99:2241-2244; Clin. Cancer Res. (2003), 9:5370-5379; og J. Natl. Cancer Inst. (2004), 96:56-67). PARP-inhibitorer er også blitt påvist å forhindre fremkomsten av nekrose induisert av selektive N3-adeninmetylerende midler, slik som MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin (Me-Lex) (Pharmacological Research (2005), 52:25-33).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å virke som strålingssensitiviseringsmidler. PARP-inhibitorer er blitt rapportert å være effektive ved radiosensitivisering av (hypoksiske) tumorceller og effektive ved å hindre tumorceller i å komme seg etter potensiell letal (Br. J. Cancer (1984), 49 (suppl. VI):34-42; og Int. J. Radiat. Biol. (1999), 75:91-100) og subletal (Clin. Oncol. (2004), 16(1):29-39) skade av DNA etter strålingsterapi, sannsynligvis ved deres evne til å forhindre DNA-trådbruddsammenføyning igjen, og ved å påvirke flere DNA-skadesignaliseringsreaksjonsspor.

PARP-inhibitorer er også blitt påvist å være anvendbare ved behandling av akutte og kroniske hjerte- og karsykdommer (se Pharmacological Research (2005), 52:34-43). For eksempel er det blitt påvist at enkeltinjeksjoner av PARP-inhibitorer har redusert infarktstørrelsen forårsaket av iskemi og reperfusjon i hjerte- eller skjelettmuskelen hos kaniner. I disse studiene forårsaket en enkeltinjeksjon av 3-aminobenzamid (10 mg/kg) enten ett minutt før okklusjon eller ett minutt før reperfusjon lignende reduksjoner i infarktstørrelsen i hjertet (32-42 %), mens 1,5-dihydroksyisokinolin (1 mg/kg), en annen PARP-inhibitor, reduserte infarktstørrelsen i en sammenlignbar grad (38-48 %). Disse resultatene gjør det rimelig å anta at PARP-inhibitorer vil kunne helbrede tidligere iskemisk hjerte- eller reperfusjonsskade i skjelettmuskelvev (PNAS (1997), 94:679-683). Lignende funn er også blitt rapportert hos griser (Eur. J. Pharmacol. (1998), 359:143-150; og Ann. Thorac. Surg. (2002), 73:575-581), og hos hunder (Shock. (2004), 21:426-32).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å være anvendbare til behandling av visse karsykdommer, septisk sjokk, iskemisk skade og neurotoksisitet (Biochim. Biophys. Acta (1989), 1014:1-7; J. Clin. Invest. (1997), 100:723-735). Oksygenradikal-DNA-skade som fører til trådbrudd i DNA, som senere gjenkjennes av PARP, er en hovedbidragsfaktor til slike sykdomstilstander som vist ved hjelp av PARP-inhibitorstudier (J. Neurosci. Res. (1994), 39:38-46; og PNAS (1996), 93:4688-4692). PARP er også blitt påvist å spille en rolle i patogenesen av blødningssjokk (PNAS (2000), 97:10203-10208).

PARP-inhibitorer er blitt påvist å være anvendbare til behandling av betennelsessykdommer (se Pharmacological Research (2005), 52:72-82 og 83-92).

Det er også blitt påvist at virksam retrovirusinfeksjon i pattedyrceller blokkeres ved hjelp av inhiberingen av PARP-aktivitet. Slik inhibering av infeksjoner med rekombinant retrovirusvektor er blitt påvist å inntre i flere forskjellige celletyper (J. Virology (1996), 70(6):3992-4000). Inhibitorer av PARP er således blitt utviklet for anvendelse i antiviruserapier og i kreftbehandling (WO 91/18591).

In vitro- og *in vivo*-forsøk har vist at PARP-inhibitorer kan brukes til behandling eller forebyggelse av autoimmunsykdommer, slik som type I-diabetes og diabetiske komplikasjoner (Pharmacological Research (2005), 52:60-71).

Det har vært fundert på om PARP-inhibering forsinket starten på aldrings-
kjennetegn i humane fibroblaster (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994), 201(2):665-672; og Pharmacological Research (2005), 52:93-99). Dette kan være relatert til rollen som PARP spiller ved regulering av telomerfunksjon (Nature Gen. (1999), 23(1):76-80).

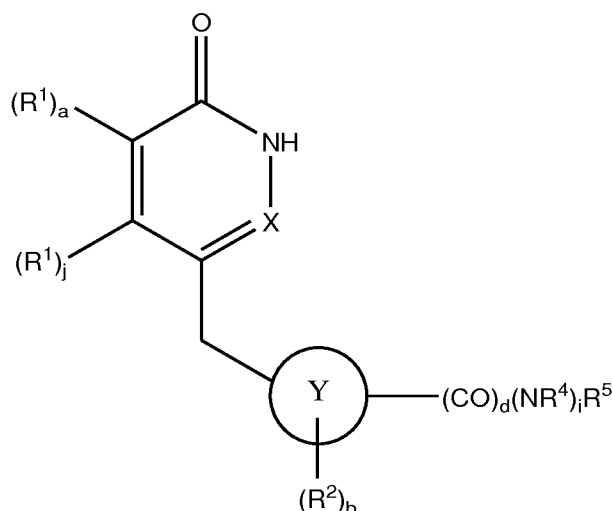
Det store flertall av PARP-inhibitorer som hittil er kjent, interagerer med nikotinamidbindingsdomenet i enzymet, og oppfører seg som kompetitive inhibitorer med hensyn til NAD⁺ (Expert Opin. Ther. Patents (2004), 14:1531-1551). Strukturelle analoger til nikotinamid, slik som benzamid og derivater, var blant de første forbindelsene som ble undersøkt som PARP-inhibitorer. Disse molekylerne har imidlertid en svak inhibitoraktivitet og har andre effekter som ikke er beslektet med PARP-inhibering. Det er således et behov for å tilveiebringe sterke inhibitorer av PARP-enzymet.

I US 2005/0234236 beskrives en fremgangsmåte for syntesen av pyridazinoner; i WO 2004/085406 beskrives benzyldpyridazinoner som reverstranskriptase-inhibitorer; og i EP 0810218 beskrives benzyldpyridazinoner som COX I- og COX II-inhibitorer.

Det er nå overraskende blitt oppdaget at pyridinon- og pyridazinonderivater ifølge den foreliggende oppfinnelse oppviser høye inhiberingsnivåer mot aktiviteten til PARP.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er definert i de uavhengige kravene. Utførelsesformer er blant annet beskrevet nedenfor og i de avhengige kravene.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er anvendbare ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). De er særlig anvendbare som inhibitorer av PARP-1 og/eller PARP-2. Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel V:



(V)

hvor:

summen av a og j er 1 eller 2;

b er 0, 1, 2 eller 3;

d er 0 eller 1;

5 i er 0 eller 1;

X er N eller CH;

Z er C eller SO;

hver R^1 er uavhengig C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen eller cyano;

10 hver R^2 er uavhengig hydroksy, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, halo- C_{1-6} -alkoksy eller NR^aR^b ;

R^4 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl;

15 R^5 er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom; en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom; eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $A-(CR^9R^{10})_qR^6$;

hver A er uavhengig en direkte binding, O, C=O, (C=O)NR⁷, NR⁷(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR⁷, NR⁷ eller S(O)_r;

20 hver q er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4;

r er 0, 1 eller 2;

25 hver R^6 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, halo- C_{1-6} -alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C_{3-10} -sykloalkyl; C_{6-10} -aryl; C_{6-10} -aryloksy; en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom; en 5-, 6- eller 7-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre atomer uavhengig valgt blant N, O og S; en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S; en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre nitrogenatomer; eller en 7-10-leddet, umettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra R^8 ;

R^7 er hydrogen eller R^6 ;

35 hver R^8 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{2-10} -alkenyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkoksy, -O(C=O) C_{1-6} -alkyl, -(C=O)OC C_{1-6} -alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C_{3-10} -sykloalkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkoksykarbonyl, C_{6-10} -aryl, en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S, eller en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre

nitrogenatomer; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt blant halogen, C₁₋₆-alkyl og halo-C₁₋₆-alkyl;

hver R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl eller halo-C₁₋₆-alkyl;

5 hver R^a og R^b er uavhengig valgt blant hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også anvendelsen av en forbindelse med formel V, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav, til fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av
10 tilstander som kan forbedres ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

Ved en utførelsesform omfatter tilstandene som kan forbedres ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), inflammatoriske sykdommer; reperfusjonsskader; iskemiske tilstander; slag; kronisk og akutt nyresvikt; andre karsykdommer enn hjerte- og karsykdommer; hjerte- og karsykdommer; diabetes mellitus; kreft, særlig kreft som
15 mangler DNA-DSB-reparasjonsaktivitet avhengig av homolog rekombinasjon (HR), f.eks. BRCA-1- eller BRCA-2-mangelfulle tumorer; neurodegenerative sykdommer; retrovirus-infeksjoner; retinal skade; hudaldring; UV-indusert hudskade; og for tidlig aldring.

Ved en utførelsesform er tilstandene som kan forbedres ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), valgt blant reperfusjonsskader; iskemiske tilstander; slag; kronisk og akutt nyresvikt; andre karsykdommer enn hjerte- og karsykdommer; hjerte- og karsykdommer; diabetes mellitus; kreft, særlig kreft som mangler DNA-DSB-reparasjonsaktivitet avhengig av homolog rekombinasjon (HR), f.eks. BRCA-1- eller BRCA-2-mangelfulle tumorer; neurodegenerative sykdommer; retrovirusinfeksjoner; retinal skade; hudaldring; UV-indusert hudskade; og for tidlig aldring.

25 Ved en utførelsesform er b 0 eller 1. Ved en annen utførelsesform er b 1.

Ved en utførelsesform er d 1.

Ved en utførelsesform er i 0.

Ved en utførelsesform er j 0. Ved en annen utførelsesform er j 1.

Ved en utførelsesform er X N. Ved en annen utførelsesform er X CH.

30 Ved en utførelsesform er R¹ fluor-C₁₋₃-alkyl, halogen eller C₁₋₆-alkyl. Ved en annen utførelsesform er R¹ C₁₋₆-alkyl.

En bestemt R¹-gruppe er etyl. Ytterligere bestemte R¹-grupper er metyl og isopropyl.

Ved en utførelsesform er R² halogen, C₁₋₆-alkoksy, amino, C₁₋₆-alkylamino eller
35 di(C₁₋₆-alkyl)amino.

Ved en annen utførelsesform er R² fluor-C₁₋₃-alkyl eller halogen.

Ved en annen utførelsesform er R² halogen, for eksempel fluor eller klor.

En bestemt R²-gruppe er fluor. Ytterligere bestemte R²-grupper er dimetylamino, isopropoksy og metoksy.

Ved en utførelsesform er R^5 en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom eller en 5-, 6- eller 7-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra A-
 5 $(CH_2)_qR^6$.

Ved en utførelsesform er R^5 diazepanyl, piperidiny, piperaziny, pyrrolidiny, spirobenzofuranpiperidiny, tetrahydroimidazopyraziny, tetrahydrotriazolopyraziny, diazaspirodekanyl, tetrahydropyrazolopyridiny, diazaspirononanyl, imidazolidiny, azetidiny eller tetrahydrotriazolopyridiny; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert
 10 med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $A-(CR^9R^{10})_qR^6$.

Ved en utførelsesform er, når R^5 er en ring, ringen eventuelt substituert med én, to eller tre uavhengig valgte $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ grupper. Ved en utførelsesform er, når R^5 er en ring, ringen usubstituert eller monosubstituert.

Ved en utførelsesform er, når R^6 er en ring, ringen eventuelt substituert med
 15 én, to eller tre grupper uavhengig valgt fra R^8 . Ved en annen utførelsesform er, når R^6 er en ring, ringen usubstituert, monosubstituert eller disubstituert.

Ved en utførelsesform er, når R^8 er en ring, ringen eventuelt substituert med én, to eller tre grupper som er uavhengig valgte grupper. Ved en annen utførelsesform er, når R^8 er en ring, ringen usubstituert, monosubstituert eller disubstituert.

20 Ved en utførelsesform er R^7 hydrogen.

Ved en utførelsesform er A en direkte binding, O, CO eller NH.

Ved en annen utførelsesform er A en direkte binding, CO eller NH. Ved en annen utførelsesform er A en direkte binding eller karbonyl. En bestemt A-gruppe er CO.

Ved en utførelsesform er q 0, 1 eller 2. Ved en annen utførelsesform er q 0.

25 Ved en utførelsesform er R^6 okso, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, amino, C_{1-6} -alkylamino, (di- C_{1-6} -alkyl)amino eller en ring som er pyrimidiny, pyridiny, pyrazoly, fenyl, pyraziny, tetrahydroisokinoliny, syklopenty, tetrahydrofurany, pyrrolidiny, piperidiny, kinazoliny, fenoksy, furyl, benzodioksoly, tienyl, syklopropyl eller azetidiny; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra
 30 R^8 .

Ved en annen utførelsesform er R^6 C_{1-6} -alkyl.

Ved en utførelsesform er R^8 cyano, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, amino, C_{1-6} -alkylamino, di(C_{1-6} -alkyl)amino, (C_{3-10} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkyl)amino, C_{6-10} -arylamino, (C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl)amino eller en ring som er C_{6-10} -aryl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -arylkarbonyl, C_{6-10} -aryloksykarbonyl eller C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkoksykarbonyl; hvor hvilken
 35 som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt blant halogen og C_{1-6} -alkyl.

Bestemte R^8 -grupper omfatter metoksy, klor, metyl, trifluormetyl, fluor, cyano, metylamino, propyl, dimetylamino, benzyl, benzoksykarbonyl, fenylamino, amino,

benzylamino, (syklopropylmetyl)amino, isobutylamino, fluorbenzyl, metylbenzyl, naftylmetyl og etyl.

Ved en utførelsesform er hver R⁹ og R¹⁰ uavhengig hydrogen, metyl, fluor eller trifluormetyl.

5 Ved en annen utførelsesform er både R⁹ og R¹⁰ hydrogen.

En bestemt R⁶-gruppe er metyl. Ytterligere bestemte R⁶-grupper omfatter pyrimidinyl, pyridinyl, metoksypyridinyl, dimetylamino, pyrazolyl, klorpyridinyl, fenyl, dimetylpyrazinyl, metoksyfenyl, tetrahydroisokinolinyl, syklopentyl, trifluormetyl, metylamino, difluormetyl, isopropyl, tetrahydrofuranlyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, kinazolinyl, 10 metylfenyl, (trifluormetyl)fenyl, fluorfenoksy, cyanopyridinyl, difluorfenyl, furyl, metylpyrrolidinyl, benzodioksolyl, tienyl, syklopropyl, okso, difluorazetidinyll, (metylamino)syklopentyl, propylpyrrolidinyl, metylpiperidinyl, (dimetylamino)syklopropyl, benzylpyrrolidinyl, (metylamino)syklopropyl, metylazetidinyll, benzoksykarbonyl)metyl- piperidinyl, (fenylamino)syklopentyl, aminosyklopentyl, (benzylamino)syklopentyl, 15 [(syklopropylmetyl)amino]syklopentyl, (isobutylamino)syklopentyl, (fluorbenzyl)pyrrolidinyl, (metylbenzyl)pyrrolidinyl, (naftylmetyl)pyrrolidinyl og etylpyrrolidinyl.

Bestemte R⁵-grupper er således diazepanyll og acetyldiazepanyll. Ytterligere bestemte R⁵-grupper er pyrimidinyl diazepanyll, pyridinyl piperidinyl, [(pyridinylmetyl)oksy]- piperidinyl, (metoksypyridinyl)piperazinyl, pyridinyl pyrrolidinyl, [(dimetylamino)metyl]- 20 piperidinyl, spirobenzofuranpiperidinyl, (pyrazolyletyll)piperidinyl, (klorpyridinyl)piperazinyl, benzyltetrahydroimidazopyrazinyl, (dimetylpyrazinyl)piperazinyl, fenyltetrahydroimidazo- pyrazinyl, (metoksybenzyl)piperazinyl, tetrahydroisokinolinyl piperidinyl, piperazinyl, fenylpiperazinyl, benzylpiperazinyl, (pyridinylmetyl)piperazinyl, (syklopentylkarbonyl)- diazepanyll, (trifluormetyl)tetrahydrotriazolopyrazinyl, propionylpiperazinyl, 25 [(metyl)(metylamino)propanoyll]piperazinyl, (difluoracetyll)piperazinyl, (trifluorpropanoyll)piperazinyl, isobutyryllpiperazinyl, (pyridinylkarbonyll)piperazinyl, (tetrahydrofuranlyllkarbonyll)piperazinyl, [(metyl)(dimetylamino)propanoyll]piperazinyl, (pentafluorpropanoyll)piperazinyl, (pyrrolidinylkarbonyll)piperazinyl, (trifluoracetyll)piperazinyl, piperidinyl piperidinyl, pyrrolidinyl piperidinyl, 30 kinazolinyl piperazinyl, pyrimidinyl piperazinyl, diazaspirodekanyll, (metylfenyl)tetrahydro- triazolopyrazinyl, [(trifluormetyl)fenyll]tetrahydrotriazolopyrazinyl, [(fluorfenoksy)metyl]tetrahydrotriazolopyrazinyl, (cyanopyridinyl)piperazinyl, (metyl)diazaspirodekanyll, (difluorfenyll)tetrahydrotriazolopyrazinyl, [(dimetylamino)metyl]- tetrahydrotriazolopyrazinyl, furylltetrahydrotriazolopyrazinyl, (pentafluoretyll)tetrahydro- 35 triazolopyrazinyl, {[trifluormetyl)fenyll]amino}tetrahydrotriazolopyrazinyl, (metylprolyll)piperazinyl, fenyltetrahydrotriazolopyrazinyl, benzodioksolyltetrahydrotri- azolopyrazinyl, tienyltetrahydrotriazolopyrazinyl, syklopropyltetrahydropyrazolopyridinyl, (trifluormetyl)tetrahydropyrazolopyridinyl, pyridinyltetrahydrotriazolopyrazinyl, diazaspiro- nonanyll, metyldioksimidazolidinyl, (pyrrolidinylmetyl)azetidinyll, (difluorazetidinyll)piperidinyl,

(trifluoretyl)tetrahydrotriazolopyridinyl, {[(metylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazinyl, metyldiazaspirononanyl, [(propylpyrrolidinyl)karbonyl]piperazinyl, (piperidinylkarbonyl)-piperazinyl, [(metylpiperidinyl)karbonyl]piperazinyl, {[(dimetylamino)syklopropyl]karbonyl}piperidinyl, [(dimetylamino)propanoyl]piperidinyl, [(benzylpyrrolidinyl)karbonyl]piperazinyl, (pyrrolidinylkarbonyl)piperazinyl, {[(metylamino)syklopropyl]karbonyl}piperazinyl, [(metylazetidiny)karbonyl]piperazinyl, [(metylpyrrolidinyl)karbonyl]piperidinyl, [(dimetylamino)trifluorpropanonyl]piperazinyl, [(metylpiperidinyl)karbonyl]piperidinyl, {[(benzoksykarbonyl)metylpiperidinyl]karbonyl}piperidinyl, [(dimetylamino)metyletyl]-tetrahydrotriazolopyrazinyl, (trifluoretyl)tetrahydrotriazolopyridinyl, [(pyrrolidinyl)-acetyl]piperidinyl, etyldiazaspirodekanyl, (syklopropylmetyl)diazaspirodekanyl, [(anilinosyklopentyl)karbonyl]piperazinyl, [(aminosyklopentyl)karbonyl]piperazinyl, {[(benzylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazinyl, {[(syklopropylmetyl)amino]-syklopentyl}karbonyl}piperazinyl, {[(isobutylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazinyl, [(fluorbenzyl)prolyl]piperazinyl, [(metylbenzyl)prolyl]piperazinyl, [(naftylmetyl)prolyl]piperazinyl og (etylprolyl)piperazinyl.

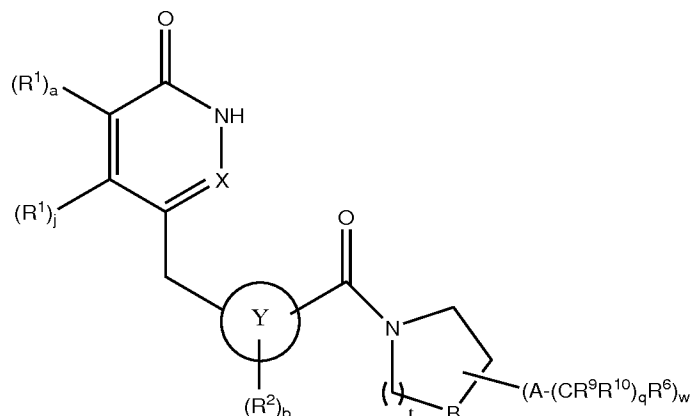
Bestemte R⁵-grupper er 1,4-diazepan-1-yl og 4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl. Ytterligere bestemte R⁵-grupper er 4-(pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl, 4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl, 4-[(pyridin-2-ylmetyl)oksy]piperidin-1-yl, 3-[(pyridin-2-ylmetyl)-oksy]piperidin-1-yl, 4-(5-metoksypyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 4-(4-metoksypyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 3-pyridin-4-ylpyrrolidin-1-yl, 3-[(dimetylamino)metyl]piperidin-1-yl, 1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-yl, 4-(1H-pyrazol-1-yletyl)piperidin-1-yl, 4-(5-klorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 4-(6-metoksypyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 3-benzyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl, 4-(3,6-dimetylpyrazin-2-yl)piperazin-1-yl, 3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl, 4-(3-metoksybenzyl)piperazin-1-yl, 4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yl)piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, 2-fenylpiperazin-1-yl, 2-benzylpiperazin-1-yl, 3-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl, 4-(syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl, 3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl, 4-propionylpiperazin-1-yl, 4-[2-metyl-2-(metylamino)propanoyl]piperazin-1-yl, 4-(difluoracetyl)piperazin-1-yl, 4-(3,3,3-trifluorpropanoyl)piperazin-1-yl, 4-isobutyrylpiperazin-1-yl, 4-(pyridin-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl, 4-(tetrahydrofuran-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl, 4-[2-metyl-2-(dimetylamino)propanoyl]piperazin-1-yl, 4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropanoyl)-piperazin-1-yl, 4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperazin-1-yl, 4-(trifluoracetyl)piperazin-1-yl, 4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl, 4-(kinazolin-4-yl)piperazin-1-yl, 4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl, 8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 3-(3-metylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-[(4-fluorfenoksy)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 4-(3-cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl, 1-metyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 3-(3,5-difluorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]-

triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-[(dimetyl-amino)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-(pentafluoretyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-{[4-(trifluorometyl)fenyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 4-(2-metylprolyl)piperazin-1-yl, 3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-(1,3-benzodioksol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-(2-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 3-syklopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl, 3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl, 3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl, 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, 7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonan-7-yl, 4-metyl-2,5-dioksoimidazolidin-1-yl, 3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)azetidin-1-yl, 4-(3,3-difluorazetidin-1-yl)piperidin-1-yl, 1-(2,2,2-trifluoretyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl, 4-{[1-(metyl-amino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl, 1-metyl-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonan-7-yl, 8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 4-[(2-propylpyrrolidin-2-yl)karbonyl]piperazin-1-yl, 2-metyl-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 4-(piperidin-3-ylkarbonyl)piperazin-1-yl, 4-[(1-metyl-piperidin-3-yl)karbonyl]piperazin-1-yl, 4-{[1-(dimetyl-amino)syklopropyl]karbonyl}piperidin-1-yl, 4-[3-(dimetyl-amino)propanoyl]piperidin-1-yl, 4-[(2-benzylpyrrolidin-2-yl)karbonyl]piperazin-1-yl, 4-(pyrrolidin-3-ylkarbonyl)-piperazin-1-yl, 4-{[1-(metyl-amino)syklopropyl]karbonyl}piperazin-1-yl, 4-[(2-metylazetidin-2-yl)karbonyl]piperazin-1-yl, 4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)karbonyl]piperidin-1-yl, 4-[2-(dimetyl-amino)-3,3,3-trifluorpropanoyl]piperazin-1-yl, 4-[(2-metyl-piperidin-2-yl)karbonyl]piperidin-1-yl, 4-{[1-(benzoksykarbonyl)-2-metyl-piperidin-2-yl]karbonyl}piperidin-1-yl, 3-[1-(dimetyl-amino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl, 1-(2,2,2-trifluoretyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-[1,2,3]triazolo- [4,5-c]pyridin-5-yl, 4-[(2S)-pyrrolidin-2-ylacetyl]-piperidin-1-yl, 1-etyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 1-(syklopropylmetyl)-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-8-yl, 4-[(1-anilinosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl, 4-[(1-amino-syklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl, 4-{[1-(benzylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl, 4-({1-[(syklopropylmetyl)amino]syklopentyl}karbonyl)piperazin-1-yl, 4-{[1-(isobutyl-amino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl, 4-[2-(4-fluorbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl, 4-[2-(4-metylbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl, 4-[2-(naftylmetyl)prolyl]piperazin-1-yl og 4-(2-etylprolyl)piperazin-1-yl.

Ved en utførelsesform er hver R^a og R^b uavhengig hydrogen, metyl, fenyl, benzyl eller syklopropylmetyl.

Ved en annen utførelsesform er hver R^a og R^b uavhengig hydrogen eller C₁₋₆-alkyl, f.eks. metyl.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser med formel II:



(II)

hvor:

a, b, j, q, A, X, R^1 , R^2 , R^6 , R^9 og R^{10} er som definert ovenfor;

Y er fenyl;

5 t er 0, 1, 2 eller 3;

når t er 0, er B CH_2 ;

når t er 1, 2 eller 3, er B CH_2 , NH eller O;

w er 0, 1, 2 eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

10 For å unngå tvil kan $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ være bundet til den B-holdige ringen i hvilken som helst substituerbar stilling.

De foretrukne identiteter når det gjelder formel II, er som definert tidligere for formel IV *mutatis mutandis*.

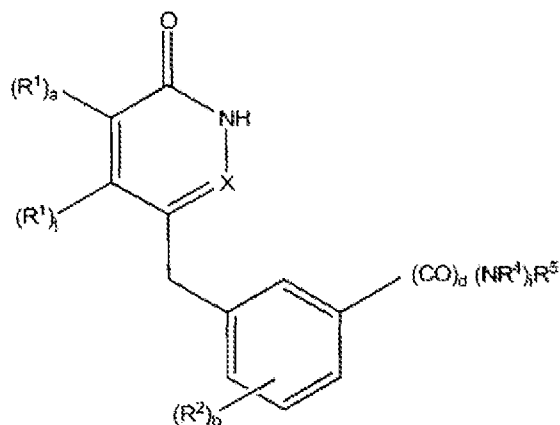
Ved en utførelsesform er både R^9 og R^{10} hydrogen.

15 Ved en utførelsesform er t 3.

Ved en utførelsesform er B NH.

Ved en utførelsesform er w 0.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser med formel IV:



(IV)

hvor:

a, b, d, i, j, X, R¹, R², R³ og R⁴ er som definert ovenfor;

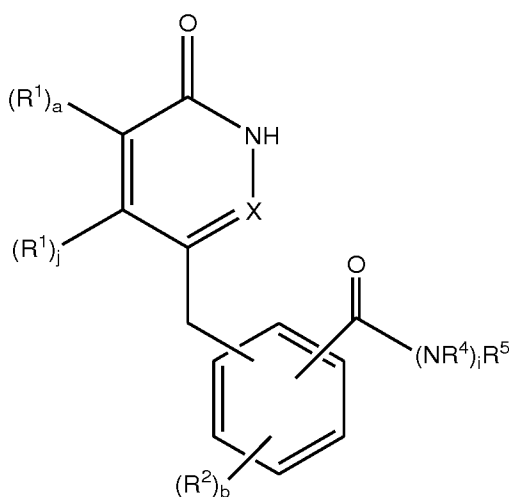
R⁵ er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5-

5 eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶;

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også nye forbindelser med formel

VI:



(VI)

hvor:

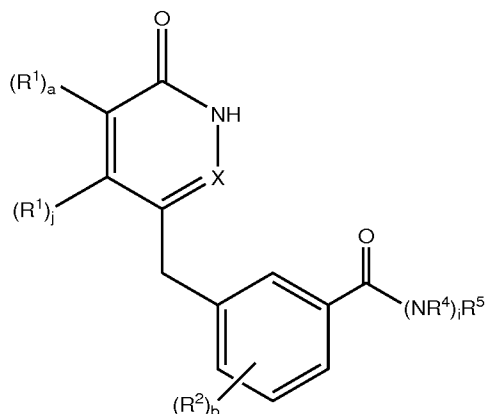
15 a, b, i, j, X, R¹, R², R³ og R⁴ er som definert ovenfor;

R⁵ er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre

N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $A-(CR^9R^{10})_qR^6$;

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser med formel VII:



(VII)

hvor:

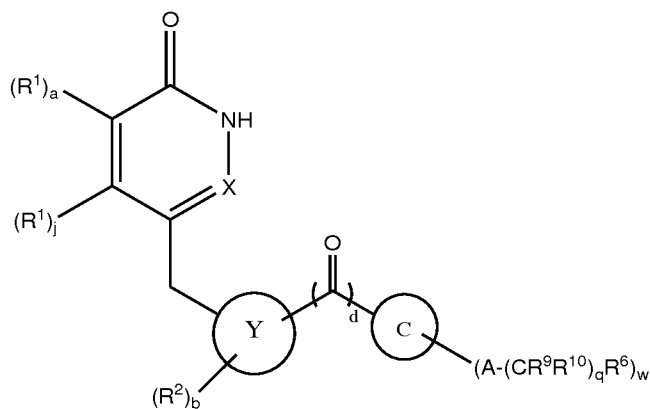
a, b, j, i, X, R^1, R^2 og R^4 er som definert ovenfor;

10 R^5 er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt er substituert med én eller flere

15 grupper uavhengig valgt fra $A-(CR^9R^{10})_qR^6$;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser med formel VIII:



(VIII)

hvor:

a, b, d, R^1 og R^2 er som definert ovenfor;

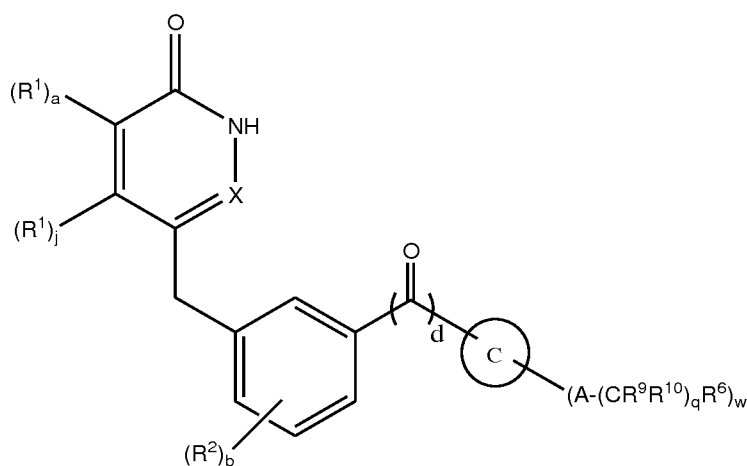
Y er fenyl;

C er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S;

W er 0, 1, 2, eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også forbindelser med formel IX:



(IX)

hvor:

a, b, d, q, j, A, R^1 , R^2 , R^6 , R^9 , R^{10} er som definert ovenfor;

C er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S;

W er 0, 1, 2 eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel tautomer derav.

Bestemte C-grupper er diazepanyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, spirobenzofuranpiperidinyl, tetrahydroimidazopyrazinyl, tetrahydrotriazolopyrazinyl, diazaspirodekanyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, diazaspirononanyl, imidazolidinyl, azetidinyll eller tetrahydrotriazolopyridinyl.

Ved en utførelsesform av forbindelser ifølge hvilken som helst av formlene II-XI er X N.

Ved en utførelsesform av forbindelser ifølge hvilken som helst av formlene II-XI er b 0 eller 1, og R^2 er fluor.

Ved en utførelsesform av forbindelser med formlene II, X og XI er w 0 eller 1.

De foretrukne identiteter når det gjelder formlene IV, VI, VII og VIII er som
5 definert tidligere for formlene V og II *mutatis mutandis*.

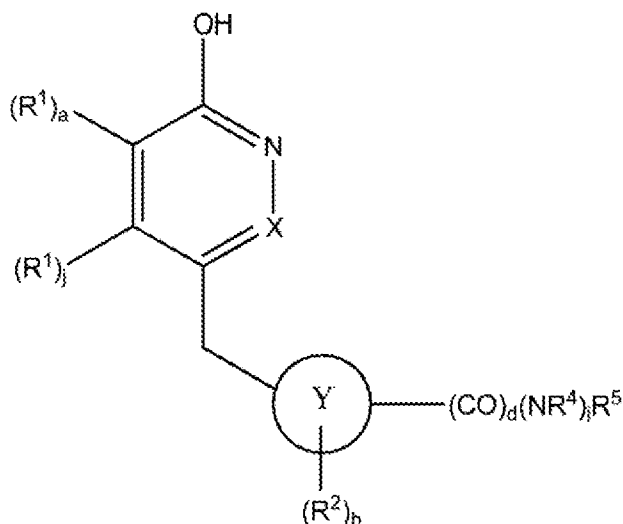
Den foreliggende oppfinnelse omfatter også innenfor sitt omfang N-oksider av forbindelsene med formel V ovenfor. Generelt kan slike N-oksider dannes på hvilket som helst tilgjengelig nitrogenatom. N-oksidene kan dannes ved hjelp av vanlige midler, slik som omsetning av forbindelsen med formel V med okson i nærvær av fuktig alumina.

10 Den foreliggende oppfinnelse omfatter innenfor sitt omfang prolegemidler av forbindelsene med formel V.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter innenfor sitt omfang solvater av forbindelsene med formel (V) og salter derav, f.eks. hydrater.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetriske sentre,
15 kirale akser og kirale plan (som beskrevet av E.L. Eliel og S.H. Wilen, Stereochemistry of Karbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, s. 1119-1190), og opptrer som racemater, racemiske blandinger og som individuelle diastereomerer, sammen med alle mulige isomerer og blandinger derav, inkludert optiske isomerer, idet alle slike stereoisomerer er inkludert i den foreliggende oppfinnelse.

20 Forbindelsene som er beskrevet her, kan foreligge som tautomerer, og begge tautomerformene er ment å være omfattet innenfor omfanget av oppfinnelsen, selv om bare én tautomer struktur kan være vist. For eksempel kan forbindelser med formel V tautomerisere til forbindelser med den følgende strukturformel:



25 hvor Y er fenyl og alle de andre variablene er som definert ovenfor.

Forbindelsene kan foreligge i forskjellige isomerformer som alle er omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene kan foreligge i en rekke forskjellige polymorfe former.

Når hvilken som helst variabel (f.eks. R^1 og R^2 etc.) opptre mer enn én gang i hvilken som helst bestanddel, er dens definisjon i hvert tilfelle uavhengig av ethvert annet tilfelle. Dessuten er kombinasjoner av substituenten og variabler bare tillatt dersom slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser. Linjer trukket inn i ringsystemene fra substituenten angir at den angitte binding kan være bundet til hvilket som helst av de substituerbare ringatomene.

Det skal forstås at substituenten og substitusjonsmønstre på forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan velges av en person med vanlige fagkunnskaper på området for å tilveiebringe forbindelser som er kjemisk stabile, og som lett kan syntetiseres ved hjelp av teknikker som er kjent på fagområdet, samt de fremgangsmåtene som er angitt nedenfor, fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer. Dersom en substituent selv er substituert med mer enn én gruppe, skal det forstås at disse flere gruppene kan være på samme karbonatom eller på forskjellige karbonatomer, så lenge det fås en stabil struktur. Uttrykket "eventuelt substituert" skal oppfattes som likeverdig med uttrykket "usubstituert eller substituert med én eller flere substituenten", og i slike tilfeller vil den foretrukne utførelsesform ha 0-3 substituenten. Nærmere bestemt er det 0-2 substituenten. En substituent på en mettet, delvis mettet eller umettet heteroring kan være bundet i hvilken som helst substituerbar stilling.

Slik det er brukt her, er "alkyl" ment å omfatte både forgrenede, rettkjedede og sykliske, mettede alifatiske hydrokarbongrupper som har det angitte antall karbonatomer. For eksempel er " C_{1-6} -alkyl" definert til å omfatte grupper med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer i et rettkjedet, forgrenet eller syklisk arrangement. For eksempel omfatter " C_{1-6} -alkyl" spesifikt metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, heksyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl osv. Foretrukne alkylgrupper er metyl og etyl. Uttrykket "sykloalkyl" betyr en monosyklisk, bisyklisk eller polysyklisk, mettet, alifatisk hydrokarbongruppe som har det angitte antall karbonatomer. For eksempel omfatter " C_{3-7} -sykloalkyl" syklopropyl, metylsyklopropyl, 2,2-dimetylsyklobutyl, 2-etylsyklopentyl, sykloheksyl osv. Ved en utførelsesform av oppfinnelsen omfatter uttrykket "sykloalkyl" gruppene beskrevet umiddelbart ovenfor, og omfatter videre monosykliske, umettede, alifatiske hydrokarbongrupper. For eksempel omfatter "sykloalkyl", som definert i denne utførelsesformen, syklopropyl, metylsyklopropyl, 2,2-dimetylsyklobutyl, 2-etylsyklopentyl, sykloheksyl, syklopentenyl, syklobutenyl, 7,7-dimetylbisyklo[2,2,1]heptyl osv. Foretrukne sykloalkylgrupper er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl.

Slik det er brukt her, henviser uttrykket " C_{2-6} -alkenyl" til et ikke-aromatisk hydrokarbonradikal som er rettkjedet eller forgrenet, som inneholder 2-6 karbonatomer og minst én karbon-til-karbondobbeltbinding. Fortrinnsvis er det til stede én karbon-til-karbondobbeltbinding, og opptil fire ikke-aromatiske karbon-karbondobbeltbindinger kan være til stede. Alkenylgrupper omfatter etenyl, propenyl, butenyl og 2-metylbutenyl. Foretrukne alkenylgrupper omfatter etenyl og propenyl.

Slik det er brukt her, henviser uttrykket "C₂₋₆-alkynyl" til et hydrokarbonradikal som er rettkjedet eller forgrenet, som inneholder 2-6 karbonatomer og minst én karbon-til-karbontrippelbinding. Opptil tre karbon-karbontrippelbindinger kan være til stede.

Alkynylgrupper omfatter etynyl, propynyl, butynyl, 3-metylbutynyl osv. Foretrukne

5 alkynylgrupper omfatter etynyl og propynyl.

"Alkoksy" representerer en alkylgruppe med angitt antall karbonatomer bundet gjennom en oksygenbro. "Alkoksy" omfatter derfor definisjonene av alkyl ovenfor.

Eksempler på egnede alkoksygrupper omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy, n-butoksy, s-butoksy, t-butoksy, syklopropyloksy, syklobutyloksy og syklopentyloksy. De

10 foretrukne alkoksygruppene er metoksy og etoksy. Uttrykket "C₆₋₁₀-aryloksy" kan oppfattes på en analog måte. En foretrukket slik gruppe er fenoksy.

Uttrykkene "halo-C₁₋₆-alkyl" og "halo-C₁₋₆-alkoksy" betyr en C₁₋₆-alkyl- eller C₁₋₆-alkoksygruppe hvor ett eller flere (særlig 1-3) hydrogenatomer er blitt erstattet med halogenatomer, spesielt fluor- eller kloratomer. Foretrukket er fluor-C₁₋₆-alkyl- og fluor-C₁₋₆-

15 alkoksygrupper, særlig fluor-C₁₋₃-alkyl- og fluor-C₁₋₃-alkoksygrupper, f.eks. CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ eller OCH₂CF₃, og mest spesielt CF₃, OCF₃ og OCHF₂.

Slik det er brukt her, betyr uttrykket "hydroksy-C₁₋₆-alkyl" en C₁₋₆-alkylgruppe hvor ett eller flere (særlig 1-3) hydrogenatomer er blitt erstattet med hydroksygrupper.

20 Foretrukket er CH₂OH, CH₂CHOH og CHOHCH₃.

Slik det er brukt her, betegner uttrykket "C₁₋₆-alkylkarbonyl" eller "C₁₋₆-alkoksykarbonyl" et henholdsvis C₁₋₆-alkyl- eller C₁₋₆-alkoksyradikal bundet via et karbonylradikal (C=O). Egnede eksempler på C₁₋₆-alkylkarbonylgrupper omfatter metylkarbonyl, etylkarbonyl, propylkarbonyl, isopropylkarbonyl og tert.-butylkarbonyl. Eksempler på C₁₋₆-

25 alkoksykarbonyl omfatter metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl og tert.-butoksykarbonyl. Uttrykket "C₆₋₁₀-arylkarbonyl" kan fortolkes på en analog måte.

Ringene som er til stede i forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, kan være monosykliske eller multisykliske, særlig bisykliske. De multisykliske ringene kan være

30 kondensert, brodannet eller spirobundet.

Slik det er brukt her, er "C₆₋₁₀-aryl" ment å bety hvilken som helst stabil monosyklisk eller bisyklisk karbonring med 6-10 atomer, hvor minst én ring er aromatisk. Eksempler på slike arylelementer omfatter fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl og tetrahydrobenzo[7]annulen. Den foretrukne arylgruppen er fenyl eller naftyl, spesielt fenyl.

35 7-15-leddede heteroringer omfatter 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- og 15-leddede heteroringer.

Eksempler på bestemte heteroringer ifølge denne oppfinnelsen er benzimidazolyl, benzofurandionyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzotienyl, benzoksazolyl, benzoksazolonyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl,

benzodioksolyl, benzoksadiazolyl, benzoisoksazolyl, benzoisotiazolyl, kromenyl, kromanyl, isokromanyl, karbazolyl, karbolinyl, cinnolinyl, epoksidyl, furyl, furazanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indoliziny, indolinyl, isoindolinyl, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isokinolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, naftyridinyl, oksadiazolyl, oksazolyl, oksazoliny, isoksazoliny, oksetanyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, triazinyl, tetrazinyl, pyrrolyl, kinazoliny, kinoliny, kinoksaliny, kinoliziny, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydroisokinoliny, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, tiadiazolyl, tiazolyl, tienyl, triazolyl, azetidiny, 1,4-dioksanyl, heksahydroazepiny, piperazinyl, piperidyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, imidazoliny, imidazolidiny, pyrazoliny, pyrroliny, morfoliny, tiomorfoliny, dihydrobenzoimidazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, dihydrobenzoksazolyl, dihydrofuranyl, dihydroimidazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoksazolyl, dihydroisotiazolyl, dihydrooksadiazolyl, dihydrooksazolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridiny, dihydropyrimidinyl, dihydropyrrolyl, dihydrokinoliny, dihydroisokinoliny, dihydrotetrazolyl, dihydrotiadiazolyl, dihydrotiazolyl, dihydrotienyl, dihydrotriazolyl, dihydroazetidiny, dihydroisokromenyl, dihydrokromenyl, dihydroimidazolonyl, dihydrotriazolonyl, dihydrobenzodioksiny, dihydrotiazolopyrimidinyl, dihydroimidazopyrazinyl, metylendioksybenzoyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydrokinoliny, tiazolidinonyl, imidazolonyl, isoindolinonyl, oktahydrokinoliziny, oktahydroisoindolyl, imidazopyridiny, azabisykl-oheptanyl, kromenonyl, triazolopyrimidinyl, dihydrobenzoksazinyl, tiazolotriazolyl, azoniabisykloheptanyl, azoniabisyklooktanyl, ftalazinyl, naftyridiny, kinazoliny, pteridinyl, dihydrokinazoliny, dihydroftalazinyl, benzisoksazolyl, tetrahydronaftyridiny, dibenzo[b,d]furanyl, dihydrobenzotiazolyl, imidazotiazolyl, tetrahydroindazolyl, tetrahydrobenzo-tienyl, heksahydronaftyridiny, tetrahydroimidazopyridiny, tetrahydroimidazopyrazinyl, pyrrolopyridiny, diazepanyl og N-oksider derav. Ytterligere eksempler omfatter spirobenzofuranpiperidinyl, tetrahydrotriazolopyrazinyl, diazaspirodekanyl, tetrahydropyrazolopyridiny, diazaspirononanyl og tetrahydrotriazolopyridiny.

En foretrukket 4-leddet, mettet heteroring er azetidiny. Binding av en heterosyklylsubstituent kan inntre via et karbonatom eller via et heteroatom.

Foretrukne 5-, 6- eller 7-leddede, mettede eller delvis mettede heteroringer er pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfoliny, tetrahydrofuran, tiomorfoliny og diazepanyl. En ytterligere foretrukket ring er imidazolidiny.

Foretrukne 5-leddede, heteroaromatiske ringer er tienyl, tiazolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, imidazolyl, tiadiazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl og pyrrolyl.

Foretrukne 6-leddede, heteroaromatiske ringer er pyridiny, pyrimidinyl, pyridazinyl og pyrazinyl.

Foretrukne 7-10-leddede, delvis mettede eller umettede, heterosykliske ringer er tetrahydrokinoliny, kinoliny, indolyl, imidazopyridiny, benzotiazolyl, kinoksaliny,

benzotiadiazolyl, benzoksazolyl, dihydrobenzodioksiny, benzotriazolyl, benzodioksolyl, dihydroisoindolyl, dihydroindolyl, tetrahydroisokinoliny, isokinoliny, benzoisotiazolyl, dihydroimidazopyraziny, benzotienyl, benzoksadiazolyl, tiazolotriazolyl, dihydrotiazolo-pyrimidiny, dihydrobenzoksaziny, dihydrobenzofurany, benzimidazolyl, benzofurany, dihydrobenzoksazolyl, dihydrokinazoliny, dihydroftalaziny, indazolyl, benzisoksazolyl, tetrahydronaftyridiny, triazolopyrimidiny, dibenzo[b,d]furany, naftyridiny, dihydrokinoliny, dihydroisokromenyl, dihydrokromenyl, dihydrobenzotiazolyl, imidazotiazolyl, tetrahydro-indazolyl, tetrahydrobenzotienyl, heksahydronaftyridiny, tetrahydroimidazopyridiny, tetrahydroimidazopyraziny, pyrrolopyridiny, kinazoliny og indoliziny. Ytterligere 7-15-leddede, umettede, delvis mettede eller mettede, heterosykliske ringer omfatter spirobenzofuranpiperidiny, tetrahydrotriazolopyraziny, diazaspirononany og tetrahydrotriazolopyridiny.

Slik det er brukt her, henviser uttrykket "halogen" til fluor, klor, brom og jod, hvorav fluor og klor er foretrukket.

Bestemte forbindelser innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse er: 4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(4-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

6-{3-[(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)karbonyl]-4-fluorbenzyl}-4-etylpyridazin-3(2H)-on;

og farmasøytisk akseptable salter, frie baser og tautomerer derav.

Ytterligere bestemte forbindelser innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse er:

4-etyl-6-(4-fluor-3-{3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on;

4-{5-[(5-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{2-fluor-5-[(5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

1-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,2-dimetyl-1-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat;

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat;

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-2-ium-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-metyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-bis(trifluoracetat);

4-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-N,N-dimetyl-2-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-benzen-aminiumtrifluoracetat;

6-(4-isopropoksy-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

6-(4-fluor-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-(4-fluor-3-{[4-(2-metylproyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-[4-fluor-3-(4-metyl-2,5-dioksoimidazolidin-1-yl)benzyl]-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

6-(3-{[3-[1-(dimetylamino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylazetidiniumtrifluoracetat;

6-{4-fluor-3-[(4-{[1-(isobutylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)-karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidin-1-iumtrifluoracetat;

4-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-4-yl)pyridiniumtrifluoracetat;

2-{[(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-4-yl)oksy]metyl}pyridiniumtrifluoracetat;

2-{[(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-3-yl)oksy]metyl}pyridiniumtrifluoracetat;

2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)-5-metoksypyridiniumtrifluoracetat;

2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)-4-metoksypyridiniumtrifluoracetat;

4-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-pyrrolidin-3-yl)pyridiniumtrifluoracetat;

1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-3-yl)-N,N-dimetylmetanaminiumtrifluoracetat;

4-etyl-6-[4-fluor-3-(1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ylkarbonyl)-benzyl]pyridazin-3(2H)-on;

1-[2-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-4-yl)etyl]-1H-pyrazol-2-iumtrifluoracetat;

5-klor-2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyridiniumtrifluoracetat;

5 2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)-6-metoksypyridiniumtrifluoracetat;

3-benzyl-7-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

10 2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)-3,6-dimetylpyrazin-1-iumtrifluoracetat;

4-etyl-6-{4-fluor-3-[(3-fenyl-5,6-dihydroimidazo- [1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-karbonyl]benzyl}-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(3-metoksybenzyl)piperazin-1-iumtrifluoracetat;

15 2-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliniumtrifluoracetat;

4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-iumtrifluoracetat;

20 4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenylpiperazin-1-iumtrifluoracetat;

3-benzyl-4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2-(pyridinium-3-ylmetyl)piperazin-1-ium-bis(trifluoracetat);

25 6-(3-{[4-(syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-(3-{[4-(syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4-etylpyridazin-3(2H)-on;

30 4-{5-[(4,5-dietyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{2-fluor-5-[(5-isopropyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-benzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat;

4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-iumtrifluoracetat;

35 6-{4-fluor-3-[(4-propionylpiperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-(3-{[4-(difluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-(4-fluor-3-{[4-(3,3,3-trifluoropropanoyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-{4-fluor-3-[(4-isobutyryl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl}-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

5 2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyridiniumtrifluoracetat;

6-(4-fluor-3-{[4-(tetrahydrofuran-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

10 1-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N,2-trimetyl-1-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat;

6-(4-fluor-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

6-(4-fluor-3-{[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

15 6-(4-fluor-3-{[4-(trifluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

1-(1-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)piperidiniumtrifluoracetat;

20 1-(1-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)pyrrolidiniumtrifluoracetat;

4-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)kinazolin-1-iumtrifluoracetat;

2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyrimidin-1-iumtrifluoracetat;

25 7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(3-metylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1,4-diium-bis-(trifluoracetat);

30 7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[(4-fluorfenoksy)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-iumtrifluoracetat;

35 3-cyano-2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyridiniumtrifluoracetat;

3-(3,5-difluorfenyl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

3-[(dimetylammonio)metyl]-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium-bis-(trifluoracetat);

(7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)-N,N-dimetylmetanaminiumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(pentafluoretyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-{[4-(trifluormetyl)fenyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

2-[(4-{2-fluor-5-[(6-hydroksy-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpyrrolidiniumklorid;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

3-(1,3-benzodioksol-5-yl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat;

3-syklopropyl-6-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat;

6-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat;

5-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-pyridinium-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium-bis(trifluoracetat);

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonantrifluoracetat;

1-[(1-{3-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}azetidin-3-yl)metyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat;

1-(1-{3-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-3,3-difluorazetidiniumtrifluoracetat;

5-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-3-iumtrifluoracetat;

1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-n-metylsyklopentanaminiumtrifluoracetat;

7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-metyl-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonantrifluoracetat;

5 6-(4-metoksy-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat;

2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-propylpyrrolidiniumtrifluoracetat;

10 8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2-metyl-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat;

3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]piperidiniumtrifluoracetat;

15 3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metyl-piperidiniumtrifluoracetat;

1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-N,N-dimetylsyklopropanaminiumtrifluoracetat;

3-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N-dimetyl-3-oksopropan-1-aminiumtrifluoracetat;

20 2-benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat;

4,5-dimetyl-6-(3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

25 6-[3-(1,8-diazaspiro[4,5]dek-8-ylkarbonyl)-4-fluorbenzyl]-4-etyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat;

1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-N-metylsyklopropanaminiumtrifluoracetat;

30 3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metylpyrrolidiniumtrifluoracetat;

3-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-1,1,1-trifluor-N,N-dimetyl-3-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat;

35 2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metyl-piperidiniumtrifluoracetat;

benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metyl-piperidine-1-karboksylat;

4-etyl-6-(4-fluor-3-{[1-(2,2,2-trifluoretyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-[1,2,3]-
 triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on;

4-etyl-6-{4-fluor-3-[(1-metyl-1,8-diazaspiro[4,5]dek-8-yl)karbonyl]benzyl}-3-
 okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat;

(2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-
 fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat;

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-
 1-etyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat;

1-(syklopropylmetyl)-8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-
 metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat;

6-[3-({4-[(1-anilinosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluor-
 benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-[3-({4-[(1-aminosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluor-
 benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;

6-{3-[(4-{[1-(benzylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-4-
 fluorbenzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

6-(3-{4-({1-[(syklopropylmetyl)amino]syklopentyl}karbonyl)piperazin-1-yl]-
 karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

6-[4-fluor-3-({4-[2-(4-fluorbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-
 dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

6-[4-fluor-3-({4-[2-(4-metylbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-
 dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

6-[4-fluor-3-({4-[2-(1-naftylmetyl)prolyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-
 dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

6-(3-{[4-(2-etylprolyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-
 pyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat;

og farmasøytisk akseptable salter, frie baser og tautomerer derav.

Inkludert i den foreliggende oppfinnelse er den frie base av forbindelser med
 formel V, samt de farmasøytisk akseptable saltene og stereoisomerene derav. Forbindelsene
 ifølge den foreliggende oppfinnelse kan protoneres i N-atomet eller N-atomene i en amin-
 og/eller N-holdig heteroringrest for å danne et salt. Uttrykket "fri base" henviser til
 aminforbindelsene i ikke-saltform. De omfattede farmasøytisk akseptable salter omfatter
 ikke bare saltene eksemplifisert for de bestemte forbindelsene som er beskrevet her, men
 også alle de vanlige farmasøytisk akseptable saltene av den frie formen av forbindelser med
 formel V. Den frie formen av de bestemte saltforbindelsene som er beskrevet, kan isoleres
 ved å anvende teknikker som er kjent på fagområdet. Den frie formen kan f.eks.
 regenereres ved å behandle saltet med en egnet fortynnet, vandig baseløsning, slik som
 fortynnet, vandig NaOH, kaliumkarbonat, ammoniakk og natriumbikarbonat. De frie formene
 kan atskille seg noe fra deres respektive saltformer med hensyn til visse fysiske egenskaper,

slik som oppløselighet i polare løsemidler, men syre- og basesaltene er ellers farmasøytisk ekvivalente med deres respektive frie former for oppfinnelsens formål.

De farmasøytisk akseptable saltene av de foreliggende forbindelser kan syntetiseres fra forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, som inneholder en basisk eller sur rest, ved hjelp av vanlige kjemiske metoder. Generelt fremstilles saltene av de basiske forbindelsene enten ved hjelp av ionebytterkromatografi eller ved å omsette den frie basen med støkiometriske mengder eller med et overskudd av den ønskede saltdannende uorganiske eller organiske syre i et egnet løsemiddel, eller forskjellige kombinasjoner av løsemidler. Likeledes dannes saltene av de sure forbindelsene ved hjelp av reaksjoner med den passende uorganiske eller organiske base.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen omfatter således de vanlige ikke-toksiske saltene av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen, slik de dannes ved å omsette en foreliggende basisk forbindelse med en uorganisk syre, organisk syre eller polymersyre. For eksempel omfatter vanlige ikke-toksiske salter dem avledet fra uorganiske syrer, slik som saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, svovelsyre, svovelsyring, sulfaminsyre, fosforsyre, fosforsyring, salpetersyre og lignende, samt salter fremstilt fra organiske syrer, slik som eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, embonsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salisylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre, palmitinsyre, glukonsyre, askorbinsyre, fenyleddiksyre, asparaginsyre, kanelsyre, pyrodruesyre, etansulfonsyre, etandisulfonsyre, pentansyre, trifluoreddiksyre og lignende. Eksempler på egnede polymersalter omfatter dem avledet fra polymersyrene, slik som garvesyre, karboksymetylcellulose. Fortrinnsvis inneholder et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge denne oppfinnelsen 1 ekvivalent av en forbindelse med formel (V) og 1, 2 eller 3 ekvivalenter av en uorganisk eller organisk syre. Nærmere bestemt er farmasøytisk akseptable salter ifølge denne oppfinnelsen trifluoracetatet eller klorid-saltene, spesielt trifluoracetatsaltene.

Når forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse er sur, henviser egnede "farmasøytisk akseptable salter" til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable, ikke-toksiske baser, inkludert uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra uorganiske baser omfatter aluminium-, ammonium-, kalsium-, kobber-, jern(III)-, jern(II)-, litium-, magnesium-, mangan-(III)-, mangan(II)-, kalium-, natrium-, sinksalter og lignende. Særlig foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsaltene. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable organiske, ikke-toksiske baser omfatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer inkludert naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer og basiske ionebytterharpikser, slik som arginin, lysin, betain, koffein, kolin, N,N¹-dibenzyletylendiamin, etylamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol, etanolamin, dietanolamin, etylendiamin, N-

etylmorfolin, N-etylpiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobrom, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin, disykloheksylamin, butylamin, benzylamin, fenylbenzylamin og lignende.

5 Fremstillingen av de farmasøytisk akseptable saltene beskrevet ovenfor, og andre vanlige farmasøytisk akseptable salter, er mer fullstendig beskrevet av Berg et al. (1977), J. Pharm. Sci., "Pharmaceutical Salts", 66:1-19.

Det vil også legges merke til at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er potensielt interne salter eller zwitterioner, ettersom en avprotonert syrerest i 10 forbindelsen, slik som en karboksylgruppe, under fysiologiske betingelser kan være anionisk, og denne elektronladningen vil så kunne avbalanseres internt mot den kationiske ladningen til en protonert eller alkylert basisk rest, slik som et kvaternært nitrogenatom.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser for anvendelse ved behandling eller forebyggelse av tilstander som kan forbedres ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) (se f.eks. Nature Review Drug Discovery (2005), 4:421-440).

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av 20 tilstander som kan forbedres ved inhiberingen av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

PARP-inhibitorene ifølge den foreliggende oppfinnelse er anvendbare for behandlingen av sykdommer spesifisert i WO 2005/082368.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare til behandlingen av inflammatoriske sykdommer, inkludert tilstander som skriver seg fra

25 organtransplantatavvisning, slik som kroniske inflammatoriske sykdommer i leddene, inkludert artritt, reumatoid artritt, osteoartritt og bensykdommer forbundet med forøkt benresorpsjon; inflammatoriske tarmsykdommer, slik som ileitt, ulcerøs kolitt, Barretts syndrom og Crohns sykdom; inflammatoriske lungesykdommer, slik som astma, åndedrettssyndrom hos voksne og kronisk obstruktiv luftveissykdom; inflammatoriske sykdommer i øyet, 30 inkludert hornhinnedystrofi, trakom, onkocerciasse, uveitt, sympatetikoftalmitt og endoftalmitt; kroniske inflammatoriske sykdommer i gommen, inkludert gingivitt og periodontitt; tuberkulose; leprosi; inflammatoriske sykdommer i nyrene, inkludert uremiske komplikasjoner, glomerulonefritt og nefrose; inflammatoriske sykdommer i huden, inkludert sklerodermatitt, psoriasis og eksem; inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet, 35 inkludert kroniske demyelinerende sykdommer i nervesystemet, multippel sklerose, AIDS-relatert neurodegenerasjon og Alzheimers sykdom, infeksjøs meningitt, encefalomyelitt, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, amyotrof lateralsklerose og viral eller autoimmun encefalitt; diabetiske komplikasjoner, inkludert, men ikke begrenset til, immunkompleksvaskulitt, systemisk lupus erythematosus (SLE); inflammatoriske sykdommer i hjertet, slik

som kardiomyopati, iskemisk hjertesykdom, hyperkolesterolemi og aterosklerose; samt forskjellige andre sykdommer som kan ha betydelige inflammatoriske komponenter, inkludert preeklampsi, kronisk leversvikt, hjerne- og ryggmargstraume og multippelorgan-dysfunksjonssyndrom (MODS) (multippel organsvikt (MOF)). Den inflammatoriske sykdommen kan også være en systemisk betennelse i kroppen, eksemplifisert ved grampositivt eller gramnegativt sjokk, blødnings- eller anafylaktisk sjokk, eller sjokk induisert av kreftkjemoterapi som respons på proinflammatoriske cytokiner, f.eks. sjokk forbundet med proinflammatoriske cytokiner. Slike sjokk kan induseres f.eks. ved hjelp av et kjemoterapeutisk middel som administreres som en behandling for kreft.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av inflammatoriske sykdommer.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare ved behandling eller forebyggelse av reperfusjonsskader som skriver seg fra naturlig forekommende episoder og under en kirurgisk prosedyre, slik som tarmreperfusjonsskade; hjertemuskelreperfusjonsskade; reperfusjonsskade som skriver seg fra kardiopulmonal bypasskirurgi, aneurysmerekonstruksjonskirurgi av aorta, karotidendarterektomiskirurgi eller blødningssjokk; og reoksygeneringsskade som skriver seg fra transplantasjon av slike organer som hjerte, lunge, lever, nyre, bukspyttkjertel, tarm og hornhinne.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av reperfusjonsskader.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare ved behandling eller forebyggelse av iskemiske tilstander, inkludert dem som skriver seg fra organtransplantasjon, slik som stabil angina, ustabil angina, hjertemuskeliskemi, hepatisk iskemi, mesenterisk arterieiskemi, tarmiskemi, kritisk lemiskemi, kronisk kritisk lemiskemi, hjerneiskemi, akutt hjerteiskemi, iskemisk nyresykdom, iskemisk leversykdom, iskemisk netthinneforstyrrelse, septisk sjokk og en iskemisk sykdom i sentralnervesystemet, slik som slag eller hjerneiskemi.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av iskemiske tilstander.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av slag.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av kronisk eller akutt nyresvikt.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av nyresvikt.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av andre karsykdommer enn hjerte- og karsykdommer, slik som perifer arterieokklusjon, thromboangitis obliterans, Reynauds sykdom og fenomen, akrocyanose, erytromelalgi, venetrombose, åreknuter, arteriovenøs fistel, lymfødem og lipødem.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av andre karsykdommer enn hjerte- og karsykdommer.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av hjerte- og karsykdommer, slik som kronisk hjertesvikt, aterosklerose, kongestiv hjertesvikt, blodomløpssjokk, kardiomyopati, hjertetransplantasjon, hjerteinfarkt og hjertearytmi, slik som atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, atriehjertebank og paroksysmal atrie-takykardi.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av hjerte- og karsykdommer.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også være anvendbare til behandling og forebyggelse av diabetes mellitus, inkludert type I-diabetes (insulinavhengig diabetes mellitus), type II-diabetes (ikke-insulinavhengig diabetes mellitus), svangerskapsdiabetes, autoimmun diabetes, insulinopatii, diabetes som skyldes bukspyttkjertelsykdom, diabetes forbundet med andre endokrinsykdommer (slik som Cushings syndrom, akromegali, feokromocytom, glukagonom, primær aldosteronisme eller somatostatinom), type A insulinresistenssyndrom, type B insulinresistenssyndrom, lipatrofisk diabetes og diabetes induert ved hjelp av β -celletoksiner. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av diabetiske komplikasjoner, slik som diabetisk katarakt, glaukom, retinopati, nefropati (slik som asmikroalbuminuri og progressiv diabetisk nefropati), polyneuropati, koldbrann i føttene, aterosklerotisk koronararteriesykdom, perifer arteriesykdom, ikke-ketotisk hyperglykemisk-hyperosmolar koma, mononeuropatii, autonom neuropati, fotsår, leddproblemer og en hud- eller slimhinnekomplikasjon (slik som en infeksjon, en skinnbenflekk, en candidainfeksjon eller necrobiosis lipidica-diabeticorum-fedme), hyperlipidemi, hypertensjon, syndrom med insulinresistens, kransarteriesykdom, retinopati, diabetisk neuropati, polyneuropati, mononeuropatii, autonom neuropati, et fotsår, et leddproblem, en soppinfeksjon, en bakterieinfeksjon og kardiomyopati.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av diabetes.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av kreft, inkludert faste tumorer, slik som fibrosarkom,

myksosarkom, liposarkom, kondrosarkom, osteogent sarkom, kordom, angiosarkom, endoteliosarkom, lymfangiosarkom, lymfangioendoteliosarkom, synoviom, mesoteliom, Ewings tumor, leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, tykktarmskreft, kolorektal kreft, nyrekreft, bukspyttkjertelkreft, benkreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft, spiserørkreft, magekreft, munnkreft, nesekreft, strupekreft, skjellcellekarsinom, basalt cellekarsinom, adenokarsinom, svettekjertelkarsinom, talgkjertelkarsinom, papillkarsinom, papilladenokarsinomer, cystadenokarsinom, medullært karsinom, bronkogent karsinom, nyrecellekarsinom, hepatom, gallegangkarsinom, koriokarsinom, seminom, embryonalt karsinom, Wilms tumor, livmorhalskreft, livmorkreft, testikkelkreft, småcellelungekarsinom, urinblære-

10 karsinom, lungekreft, epitelkarsinom, hudkreft, melanom, neuroblastom og retinoblastom; blodbårne kreftformer, slik som akutt lymfoblastisk leukemi ("ALL"), akutt lymfoblastisk B-celleleukemi, akutt lymfoblastisk T-celleleukemi, akutt myeloblastisk leukemi ("AML"), akutt promyelocytisk leukemi ("APL"), akutt monoblastisk leukemi, akutt erytroleukemisk leukemi, akutt megakaryoblastisk leukemi, akutt myelomonocytisk leukemi, akutt ikke-

15 lymfocytisk leukemi, akutt udifferensiert leukemi, kronisk myelocytisk leukemi ("CML"), kronisk lymfocytisk leukemi ("CLL"), hårcelleleukemi og multippelmyelom; akutte og kroniske leukemier, slik som lymfoblastisk, myelogen, lymfocytisk, myelocytisk leukemi; lymfomer, slik som Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom, multippelmyelom, Waldenstrøms makroglobulinemi, tungkjedesykdom og polycythemia vera; CNS- og

20 hjernekreftformer, slik som gliom, pilocytisk astrocytom, astrocytom, anaplastisk astrocytom, glioblastoma multiforme, medulloblastom, kraniofaryngiom, ependymom, pinealom, hemangioblastom, akustisk neurom, oligodendrogliom, meningiom, vestibulært schwannom, adenom, metastatisk hjernetumor, meningiom, spinaltumor og medulloblastom.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel

25 V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebygging av kreft.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes til behandlingen av kreft som mangler DNA-DSB-reparasjonsaktivitet avhengig av homolog rekombinasjon (HR) (se WO 2006/021801).

30 Det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet reparerer dobbelt-tråddbrudd (DSB-er) i DNA via homologe mekanismer for å gjendanne en sammenhengende DNA-heliks (Nat. Genet. (2001), 27(3):247-254). Komponentene i det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet omfatter, men ikke begrenset til, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-

35 002878), DMCI (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MRE11A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2 (PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMCI, XRCCR, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1,

CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 og RAD9. Andre proteiner involvert i det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet omfatter slike regulatorfaktorer som EMSY (Cell (2003), 115:523-535).

En kreftform som er mangelfull når det gjelder HR-avhengig DNA-DSB-reparasjon, kan omfatte eller bestå av én eller flere kreftceller som har en redusert eller opphevet evne til å reparere DNA-DSB-er gjennom det reaksjonssporet i forhold til normale celler, det vil si aktiviteten til det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet kan være redusert eller opphevet i én eller flere kreftceller.

Aktiviteten av én eller flere komponenter i det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet kan være opphevet i én eller flere kreftceller hos et individ som har en kreftform som er mangelfull når det gjelder HR-avhengig DNA-DSB-reparasjon. Komponenter i det HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsreaksjonssporet er godt karakterisert tidligere (se f.eks. Science (2001), 291:1284-1289), og omfatter komponentene angitt ovenfor.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebygging av en kreftform som er mangelfull når det gjelder HR-avhengig DNA-DSB-reparasjonsaktivitet.

Ved en utførelsesform er kreftcellene mangelfulle når det gjelder den HR-avhengige DNA-DSB-reparasjonsaktiviteten til én eller flere fenotyper valgt blant ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMCI (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBSI (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2 (PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D,DMC1, XRCCR, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 og RAD9.

Ved en annen utførelsesform har kreftcellene en BRCA1- og/eller BRCA2-mangelfull fenotype. Kreftceller med denne fenotypen kan ha mangler i BRCA1 og/eller BRCA2, det vil si ekspresjon og/eller aktivitet av BRCA1 og/eller BRCA2 kan være redusert eller opphevet i kreftcellene, f.eks. ved hjelp av mutasjon eller polymorfisme i den kodende nukleinsyre, eller ved muligheter for amplifikasjon, mutasjon eller polymorfisme i et gen som koder for en regulatorfaktor, f.eks. EMSY-genet som koder for en BRCA2-regulatorfaktor (Cell (2003), 115:523-535).

BRCA-1 og BRCA-2 er kjente tumorsuppressorer hvis villtypealleler ofte er godt tapt i tumorer av heterozygote bærere (Oncogene (2002), 21(58):8981-93; Trends Mol. Med. (2002), 8(12):571-6). Forbindelsen mellom BRCA-1- og/eller BRCA-2-mutasjoner og brystkreft er blitt godt karakterisert (Exp. Clin. Cancer Res. (2002), 21 (3. suppl.):9-12). Amplifikasjon av EMSY-genet som koder for en BRCA-2-bindingsfaktor, er også kjent for å være forbundet med bryst- og eggstokkreft. Bærere av mutasjoner i BRCA-1 og/eller BRCA-

2 er også en forhøyet risiko for kreft i eggstokk, prostata og bukspyttkjertel. Påvisningen av variasjon i BRCA-1 og BRCA-2 er godt kjent fra tidligere og er beskrevet f.eks. i EP 699 754, EP 705 903, Genet. Test (1992), 1:75-83; Cancer Treat. Res. (2002), 107:29-59; Neoplasm (2003), 50(4):246-50; Ceska Gynecol. (2003), 68(1):11-16). Bestemmelse av amplifikasjon av BRCA-2-bindingsfaktoren EMSY er beskrevet i Cell, 115:523-535. PARP-inhibitorer er blitt påvist å være anvendbare for den spesifikke drepingen av BRCA-1- og BRCA-2-mangelfulle tumorer (Nature (2005), 434:913-916 og 917-920).

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av BRCA-1- eller BRCA-2-mangelfulle tumorer.

Ved en utførelsesform kan PARP-inhibitorene ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendes i profylaktisk terapi for eliminering av BRCA2-mangelfulle celler (se Cancer Res. (2005), 65:10145).

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan være anvendbare til behandling eller forebyggelse av neurodegenerative sykdommer, inkludert polyglutaminekspansjonsrelatert neurodegenerasjon, Huntingtons sykdom, Kennedys sykdom, spinocerebellar ataksi, dentatorubralpallidoluysianatrofi (DRPLA), proteinaggregasjonsrelatert neurodegenerasjon, Machado-Josephs sykdom, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateralsklerose, spongiform encefalopati, en prionrelatert sykdom og multippel sklerose (MS).

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en forbindelse med formel V for anvendelse ved fremstillingen av et medikament for behandling eller forebyggelse av neurodegenerative sykdommer.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbare til behandling eller forebyggelse av retrovirusinfeksjon (US 5 652 260), netthinneskade (Curr. Eye Res. (2004), 29:403), begynnende hudaldning og UV-indusert hudskade (US 5 589 483, og Biochem. Pharmacol. (2002), 63:921).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare til behandling eller forebyggelse av for tidlig aldring og utsettelse av utbruddet av aldersrelatert cellulær dysfunksjon (Pharmacological Research (2005), 52:93-99).

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan administreres til pattedyr, fortrinnsvis mennesker, enten alene eller i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser, fortynnere, adjuvanter, fyllstoffer, buffere, stabiliseringsmidler, konserveringsmidler, smøremidler, i et farmasøytisk preparat i henhold til standard farmasøytisk praksis.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan administreres til et individ ved hjelp av hvilken som helst passende administreringsvei, enten systemisk/perifert eller på stedet for ønsket virkning, inkludert, men ikke begrenset til, oralt (f.eks. ved svelging); topisk (inkludert f.eks. transdermalt, intranasalt, okulært, bukkalt og sublinguallt); pulmonalt

(f.eks. ved inhalasjon eller insufflasjonsterapi ved å anvende f.eks. en aerosol, f.eks. gjennom munn eller nese); rektalt; vaginalt; parenteralt, (f.eks. ved injeksjon, inkludert subkutant, intradermalt, intramuskulært, intravenøst, intraarterielt, i hjertet, intratekalt, intraspinalt, intrakapsulært, subkapsulært, intraorbitalt, intraperitonealt, intratrakealt, subkutikulært, intraartikulært, subaraknoid og intrasternalt); og ved implantasjon av et depot (f.eks. subkutant eller intramuskulært).

Individet kan være en eukaryot, et dyr, et virveldyr, et pattedyr, en gnager (f.eks. et marsvin, en hamster, en rotte, en mus), murin (f.eks. en mus), hundefamilien (f.eks. en hund), kattefamilien (f.eks. en katt), hestefamilien (f.eks. en hest), en primat, apefamilien (f.eks. en apekatt eller hominoide), en apekatt (f.eks. silkeape, bavian), en hominoide (f.eks. gorilla, sjimpanse, orangutang, gibbon) eller et menneske.

Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske preparater som omfatter én eller flere forbindelser ifølge denne oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. De farmasøytiske preparatene som inneholder den aktive bestanddel, kan være i en form egnet for oral bruk, f.eks. som tabletter, pastiller, sugetabletter, vann- eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Preparater ment for oral bruk kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode som er kjent innen fremstillingen av farmasøytiske preparater, og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksmidler, fargemidler og konserveringsmidler for å gi farmasøytisk elegante og smakfulle preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse eksipiensene kan f.eks. være inerte fortynningsmidler, slik som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerings- og desintegreringsmidler, f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkrysskarmellose, maisstivelse eller alginsyre; binde- midler, f.eks. stivelse, gelatin, polyvinylpyrrolidon eller akasie; og smøremidler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller de kan være belagt ved hjelp av kjente teknikker for å maskere den ubehagelige smaken av legemidlet eller forsinke desintegrasjon og absorpsjon i mage- og tarmkanalen og derved gi en vedvarende virkning over et lengre tidsrom. For eksempel kan det anvendes et vannoppløselig, smaksmaskerende materiale, slik som hydroksypropylmetylcellulose eller hydroksypropylcellulose, eller et slikt tidsforsinkende materiale som etylcellulose, cellulose-acetatbutyrat.

Formuleringer for oral bruk kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med et inert, fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med vannoppløselig bærer, slik som polyetylglykol, eller et oljemedium, f.eks. peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder det aktive materialet i blanding med eksipienser egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er oppslemmingsmidler, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropyl-metylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragantgummi og akasiegummi; 5 dispergerings- eller fuktemidler kan være et naturlig forekommende fosfatid, f.eks. lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid og fettsyrer, f.eks. polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og langkjedede, alifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylenoksyacetanol, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og delestere avledet fra fettsyrer og en heksitol, slik som polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller 10 kondensasjonsprodukter av etyleneoksid og delestere avledet fra fettsyrer og heksitol-anhydrid, f.eks. polyetylenorbitolmonooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl- eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, ett eller flere smaksmidler og ett eller flere søtningsmidler, slik som sukrose, sakkarin eller aspartam.

15 Oljesuspensjoner kan formuleres ved å oppslemme den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje, f.eks. jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i mineralolje, slik som flytende parafin. Oljesuspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, f.eks. bievoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler, slik som dem angitt ovenfor, og smaksmidler kan tilsettes for å gi et smakfullt oralt preparat. Disse preparatene kan 20 konserveres ved hjelp av tilsetning av en antioksidant, slik som butylert hydroksyanisol eller alfa-tokoferol.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, oppslemmingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede 25 dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler er eksemplifisert ved dem som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienser, f.eks. søtnings-, smaks- og fargemidler, kan også være til stede. Disse preparatene kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant, slik som askorbinsyre.

De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan også være i form av 30 olje-i-vannemulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, f.eks. olivenolje eller jordnøttolje, eller en mineralolje, f.eks. flytende parafin, eller blandinger av disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende fosfatider, f.eks. soyabønnelecitin, og estere eller delestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. sorbitolmonooleat, og kondensasjonsprodukter av de nevnte delesterne med etyleneoksid, f.eks. 35 polyoksyetylenorbitolmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtningsmidler, smaksmidler, konserveringsmidler og antioksidanter.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, f.eks. glyserol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et

demulgeringsmiddel, et konserveringsmiddel, smaksmiddel og fargemiddel og en antioksidant.

De farmasøytiske preparatene kan være i form av sterile, injiserbare, vandige løsninger. Blant de akseptable vehikler og løsemidler som kan anvendes, er vann, Ringers
5 løsning og isoton natriumkloridløsning.

Det sterile, injiserbare preparatet kan også være en steril, injiserbar olje-i-vannmikroemulsjon hvor den aktive bestanddel er løst i oljefasen. Den aktive bestanddel kan f.eks. først oppløses i en blanding av soyabønneolje og lecitin. Oljeløsningen innføres så i en vann- og glyserolblanding og bearbeides for å danne en mikroemulsjon.

10 De injiserbare løsninger eller mikroemulsjoner kan innføres i en pasients blodstrøm ved hjelp av lokal bolusinjeksjon. Alternativt kan det være fordelaktig å administrere løsningen eller mikroemulsjonen på en slik måte at det opprettholdes en konstant konsentrasjon av den foreliggende forbindelse i blodomløpet. For å opprettholde en slik konstant konsentrasjon kan det benyttes en anordning for kontinuerlig intravenøs av-
15 levering. Et eksempel på en slik anordning er den intravenøse pumpen Deltec CADD-PLUS, modell 5400.

De farmasøytiske preparatene kan være i form av en steril, injiserbar, vandig eller oljeholdig suspensjon for intramuskulær og subkutan administrering. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved å anvende de dispergerings-
20 eller fuktemidler og oppslemmingsmidler som er egnet, og som er blitt nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparatet kan også være en steril, injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk, parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsemiddel, f.eks. som en løsning i 1,3-butandiol. I tillegg kan det anvendes sterile, faste oljer som vanligvis anvendes som et løsemiddel eller oppslemmingsmedium. For dette formålet kan hvilken som helst
25 blandet fast olje anvendes, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg finner slike fettsyrer som oljesyre anvendelse ved fremstillingen av injiserbare preparater.

Forbindelser med formel V kan også administreres i form av suppositorier for rektal administrering av legemidlet. Disse preparatene kan fremstilles ved å blande legemidlet med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved vanlige temperaturer,
30 men flytende ved endetarmstemperaturen, og som derfor vil smelte i endetarmen og frigi legemidlet. Slike materialer omfatter kakaosmør, glyserinert gelatin, hydrogenerte vegetabiliske oljer, blandinger av polyetylenglykoler med forskjellige molekylvekter og fettsyreestere av polyetylenglykol.

For topisk bruk anvendes kremer, salver, geleer, løsninger eller suspensjoner
35 etc. som inneholder forbindelsen med formel V. (For denne søknads formål skal topisk applikasjon inkludere munnvann og gurglevann.)

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan administreres i intranasal form via topisk bruk av egnede intranasale vehikler og avleveringsanordninger, eller via transdermale veier, ved å anvende de formene av transdermale hudplastre som er kjent for

dem med vanlige fagkunnskaper på området. For å bli administrert i form av et transdermalt avleveringssystem vil doseringsadministreringen selvsagt være kontinuerlig og ikke avbrutt gjennom doseringsregimet. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også avleveres som et suppositorium hvor det brukes slike baser som kakaosmør, glyserinert gelatin, hydrogenerte vegetabiliske oljer, blandinger av polyetylenglykoler med forskjellige molekylvekter og fettsyreestere av polyetylenglykol.

Når en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen administreres til et individ, vil det valgte doseringsnivået avhenge av mange forskjellige faktorer, inkludert aktiviteten til den bestemte forbindelse, alvorligheten av de individuelle symptomer, administreringsveien, administreringstiden, hastigheten for utskillelse av forbindelsen, behandlingsvarigheten, andre legemidler, forbindelser og/eller materialer som brukes i kombinasjon, og pasientens alder, kjønn, vekt, tilstand, generelle helsetilstand og medisinsk forhistorie. Mengden av forbindelsen og administreringsveien vil til sist være opp til legens vurdering, selv om doseringen generelt vil være for å oppnå lokale konsentrasjoner på virkningsstedet som oppnår den ønskede effekt uten å forårsake vesentlige farlige eller skadelige bivirkninger.

Administrering *in vivo* kan utføres i én dose, kontinuerlig eller avbrutt (f.eks. i oppdelte doser til passende intervaller) gjennom behandlingsforløpet. Metoder for å bestemme den mest effektive administreringsmåten og -doseringen er godt kjent for dem med fagkunnskaper på området, og vil variere med formuleringen som brukes til terapi, formålet med terapien, målcellen som behandles og individet som behandles. Enkelt- eller multippeleadministreringer kan utføres med dosenivået og dose mønsteret som velges av den behandelende lege.

Generelt er en passende dose av den aktive forbindelse i området fra ca. 100 µg til ca. 250 mg pr. kilogram kroppsvekt til individet pr. dag. Når den aktive forbindelse er et salt, en ester, et prolegemiddel eller lignende, beregnes mengden som administreres, på grunnlag av moderforbindelsen, og så økes den faktiske vekt som skal brukes, proporsjonalt.

De foreliggende forbindelser er også anvendbare i kombinasjon med antikreftmidler eller kjemoterapeutiske midler.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan være anvendbare som kjemo- og radiosensitiseringsmidler for kreftbehandling. De er anvendbare til behandlingen av pattedyr som tidligere har gjennomgått eller som for tiden gjennomgår behandling av kreft. Slike tidligere behandlinger omfatter tidligere kjemoterapi, strålingsterapi, kirurgi eller immunterapi, slik som kreftvaksiner.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en kombinasjon av en forbindelse med formel V og et antikreftmiddel for samtidig, separat eller sekvensvis administrering.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en forbindelse med formel V for bruk ved fremstillingen av et medikament for anvendelse som et supplement i

kreftterapi, eller for å potensere tumorceller for behandling med ioniserende stråling eller kjemoterapeutiske midler.

I kombinasjonsterapi kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administreres før (f.eks. 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer, 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker eller 12 uker før), samtidig med eller etter (f.eks. 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer, 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker eller 12 uker etter) administreringen av det andre antikreftmidlet til et individ som trenger det. I forskjellige utførelsesformer administreres de foreliggende forbindelser og et annet antikreftmiddel 1 minutt fra, 10 minutter fra, 30 minutter fra, mindre enn 1 time fra, 1 time til 2 timer fra, 2 timer til 3 timer fra, 3 timer til 4 timer fra, 4 timer til 5 timer fra, 5 timer til 6 timer fra, 6 timer til 7 timer fra, 7 timer til 8 timer fra, 8 timer til 9 timer fra, 9 timer til 10 timer fra, 10 timer til 11 timer fra, 11 timer til 12 timer fra, ikke mer enn 24 timer fra, eller ikke mer enn 48 timer fra hverandre.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og det andre antikreftmidlet kan virke additivt eller synergistisk. En synergistisk kombinasjon av de foreliggende forbindelser og et annet antikreftmiddel vil kunne muliggjøre bruken av lavere doseringer av ett eller begge disse midlene, og/eller mindre hyppige doseringer av én eller begge de foreliggende forbindelser og andre antikreftmidler, og/eller å administrere midlene mindre hyppig kan redusere en eventuell toksisitet forbundet med administreringen av midlene til et individ uten å redusere virkningen av midlene ved behandlingen av kreft. I tillegg vil en synergistisk effekt kunne resultere i den forbedrede virkningen av disse midlene ved behandlingen av kreft og/eller reduksjonen av eventuelle uheldige eller uønskede bivirkninger forbundet med bruken av hvert middel alene.

Eksempler på kreftmidler eller kjemoterapeutiske midler for anvendelse i kombinasjon med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan finnes i Cancer Principles and Practice of Oncology, av V.T. Devita og S. Hellman (red.), 6. utg. (15. februar 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. En person med vanlige fagkunnskaper på området vil være i stand til å innse hvilke kombinasjoner av midler som vil være anvendbare, basert på de bestemte karakteristikaene til legemidlene og kreftformen som er involvert. Slike antikreftmidler omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende: HDAC-inhibitorer, østrogenreseptormodulatorer, androgenreseptormodulatorer, retinoidreseptormodulatorer, cytotoksiske/cytostatiske midler, antiproliferative midler, prenylprotein-transferaseinhibitorer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer, HIV-proteaseinhibitorer, reverstranskriptaseinhibitorer og andre angiogeneseinhibitorer, inhibitorer av celleproliferasjon og overlevelsessignalisering, apoptoseinduserende midler og midler som virker inn på cellyklusssjekkpunktene. De foreliggende forbindelser er særlig anvendbare når de samadministreres med strålingsterapi.

Eksempler på "HDAC-inhibitorer" omfatter suberoylanilidhydroksaminsyre (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, 2-propylpentansyre, smørsyre og CI-994.

"Østrogenreseptormodulatorer" henviser til forbindelser som virker inn på eller hemmer bindingen av østrogen til reseptoren, uansett mekanisme. Eksempler på østrogenreseptormodulatorer omfatter, men er ikke begrenset til, tamoksifen, raloksifen, idoksifen, LY353381, LY117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy-4-metyl-2-[4-[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)-fenyl-2,2-dimetyl-ropanoat, 4,4'-dihydroksybenzofenon-2,4-dinitrofenylhydrazon og SH646.

"Androgenreseptormodulatorer" henviser til forbindelser som virker inn på eller hemmer bindingen av androgener til reseptoren, uansett mekanisme. Eksempler på androgenreseptormodulatorer omfatter finasterid og andre 5 α -reduktaseinhibitorer, nilutamid, flutamid, bikalutamid, liarozol og abirateronacetat.

"Retinoidreseptormodulatorer" henviser til forbindelser som virker inn på eller hemmer bindingen av retinoider til reseptoren, uansett mekanisme. Eksempler på slike retinoidreseptormodulatorer omfatter beksaroten, tretinoin, 13-cis-retinsyre, 9-cis-retinsyre, α -difluormetylnitrit, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroksyfenyl)retinamid og N-4-karboksyfenylretinamid.

"Cytotoksiske/cytostatiske midler" henviser til forbindelser som forårsaker celledød eller hemmer celleproliferasjon primært ved å virke inn direkte på cellenes funksjonering eller hemme eller virke inn på celledeling, inkludert alkyleringsmidler, tumornekrosefaktorer, interkalatorer, hypoksiaktiverbare forbindelser, mikrorør-inhibitorer/mikrorørstabiliserende midler, inhibitorer av mitotiske kinesiner, inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon, antimetabolitter, modifieringsmidler for biologisk respons, hormonelle/antihormonelle terapeutiske midler, hematopoesevækstfaktorer, terapeutiske midler rettet mot monoklonalt antistoff, topoisomeraseinhibitorer, proteasom-inhibitorer og ubiquitinligaseinhibitorer.

Eksempler på cytotoksiske midler omfatter syklofosfamid, klorambucil, karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), busulfan, treosulfan, sertenef, cachectin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, karboplatin, altretamin, prednimustin, dibromdulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin, aroplatin, oksaliplatin, temozolomid, metylmetansulfonat, pro-karbazin, dakarbazin, heptaplatin, østramustin, improsulfantosilat, trofosfamid, nimustin, dibrospidiumklorid, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, deksifosfamid, cis-amindiklor(2-metylpyridin)platina, benzyguanin, glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(heksan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatina(II)]bis[diamin(klor)-platina(II)]tetraklorid, diarizidinylspermin, arsensyrettrioksid, 1-(11-dodekylamino-10-hydroksyundekyl)-3,7-dimetylksantin, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantren, mitoksantron, pirarubicin, pinafid, valrubicin, amrubicin, doksorubicin, epirubicin, pirarubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deokso-10-hydroksykarminomycin, annamycin,

galarubicin, elinafid, MEN10755 og 4-demetoksy-3-deamino-3-aziridiny-4-metylsulfonyl-daunorubicin (se WO 00/50032).

Ved en utførelsesform kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen anvendes i kombinasjon med alkyleringsmidler.

5 Eksempler på alkyleringsmidler omfatter nitrogenholdige sennepsforbindelser: syklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid og klorambucil; nitrosoureaforbindelser: karmustin (BCNU) og lomustin (CCNU); alkylsulfonater: busulfan og treosulfan; triazener: dakarbazin, prokarbazin og temozolomid; komplekser som inneholder platina: cisplatin, karboplatin, aroplatin og oksaliplatin.

10 Ved en utførelsesform er alkyleringsmidlet dakarbazin. Dakarbazin kan administreres til et individ ved doseringer som varierer fra ca. 150 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca. 250 mg/m². Ved en annen utførelsesform administreres dakarbazin intravenøst til et individ én gang daglig i fem på hverandre følgende dager ved en dose som varierer fra ca. 150 mg/m² til ca. 250 mg/m².

15 Ved en utførelsesform er alkyleringsmidlet prokarbazin. Prokarbazin kan administreres til et individ ved doseringer som varierer fra ca. 50 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca. 100mg/m². Ved en annen utførelsesform administreres prokarbazin intravenøst til et individ én gang daglig i fem på hverandre følgende dager ved en dose som varierer fra ca. 50 mg/m² til ca. 100 mg/m².

20 Ved en utførelsesform er alkyleringsmidlet temozolomid. Temozolomid kan administreres til et individ ved doseringer som varierer fra ca. 150 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca. 200 mg/m². Ved en annen utførelsesform administreres temozolomid oralt til et dyr én gang daglig i fem på hverandre følgende dager ved en dose som varierer fra ca. 150 mg/m² til ca. 200 mg/m².

25 Eksempler på antimitotiske midler omfatter: allokolchicin, halikondrin B, kolchicin, kolchicinderivat, dolstatin 10, maytansin, rhizoksin, tiokolchicin og tritylcystein.

Et eksempel på en hypoksiaktiverbar forbindelse er tirapazamin.

Eksempler på proteasominhibitorer omfatter laktacystin, bortezomib, epoksomicin og peptidaldehyder, slik som MG 132, MG 115 og PSI.

30 Eksempler på mikrorørinhibitorer/mikrorørstabiliserende midler omfatter paklitaxel, vindesinsulfat, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, 3',4'-didehydro-4'-deoksy-8'-norvinkaleukoblastin, docetaxel, rhizoksin, dolastatin, mivobulinisetionat, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunin, kryptofycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-metoksyfenyl)benzensulfonamid, anhydrovinblastin, N,N-dimetyl-L-valyl-L-valyl-N-metyl-
35 L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258, epotilonene (se f.eks. US patentskrifter nr. 6 284 781 og 6 288 237) og BMS188797.

Noen eksempler på topoisomeraseinhibitorer er topotekan, hycaptamin, irinotekan, rubitekan, exatekan, gimetekan, diflomotekan, silylkamptoteciner, 9-amino-kamptotecin, kamptotecin, krisnatol, mitomycin C, 6-etoksypropionyl-3',4'-O-ekso-

benzyliden-chartreusin, 9-metoksy-N,N-dimetyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]akridin-2-(6H)propanamin, 1-amino-9-etyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroksy-4-metyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]kinolin-10,13(9H,15H)dion, lurtotekan, 7-[2-(N-isopropylamino)etyl]-(20S)kamptotecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposidfosfat, teniposid, sobuzoksan, 2'-dimetylamino-2'-deoksyetoposid, GL331, N-[2-(dimetylamino)etyl]-9-hydroksy-5,6-dimetyl-6H-pyrido[4,3-b]karbazol-1-karboksamid, asulakrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-metylamino]etyl]-5-[4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl]-5,5a,6,8,8a,9-heksohydrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioksol-6-on, 2,3-(metylendioksy)-5-metyl-7-hydroksy-8-metoksybenzo[c]fenantridinium, 6,9-bis[(2-aminoetyl)amino]benzo[g]isokinolin-5,10-dion, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroksy-2-(2-hydroksyetylaminometyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]akridin-6-on, N-[1-[2-(dietylamino)etyl]amino]-7-metoksy-9-okso-9H-tioksanten-4-ylmetyl]formamid, N-(2-(dimetylamino)etyl)akridin-4-karboksamid, 6-[[2-(dimetylamino)etyl]amino]-3-hydroksy-7H-indeno[2,1-c]kinolin-7-on og dimesna; ikke-kamptotecintopoisomerase-1-inhibitorer, slik som indolokarbazoler; og dobbelttopoisomerase-I- og -II-inhibitorer, slik som benzofenaziner, XR 20 11576IMLN 576 og benzopyridoindoler.

Ved en utførelsesform er topoisomeraseinhibitoren irinotekan. Irinotekan kan administreres til et individ ved doseringer som varierer fra ca. 50 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca. 150 mg/m². Ved en annen utførelsesform administreres irinotekan intravenøst til et individ én gang daglig i fem på hverandre følgende dager ved en dose som varierer fra ca. 50 mg/m² til ca. 150 mg/m² på dagene 1-5, så igjen intravenøst én gang daglig i fem på hverandre følgende dager på dagene 28-32 ved en dose som varierer fra ca. 50 mg/m² til ca. 150 mg/m², så igjen intravenøst én gang daglig i fem på hverandre følgende dager på dagene 55-59 ved en dose som varierer fra ca. 50 mg/m² til ca. 150 mg/m².

Eksempler på inhibitorer av mitotiske kinesiner, og særlig det humane mitotiske kinesin KSP, er beskrevet i PCT-publikasjonene WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 og WO 2004/037171, og i US patentsøknader US 2004/132830 og US 2004/132719. Ved en utførelsesform omfatter inhibitorer av mitotiske kinesiner, inhibitorer av KSP, inhibitorer av MKLP1, inhibitorer av CENP-E, inhibitorer av MCAK, inhibitorer av Kif14, inhibitorer av Mphosph1 og inhibitorer av Rab6-KIFL.

"Inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon" omfatter inhibitorer av aurorakinase, inhibitorer av Pololignende kinaser (PLK) (særlig inhibitorer av PLK-1), inhibitorer av bub-1 og inhibitorer av bub-R1.

"Antiproliferative midler" omfatter antisense-RNA og DNA-oligonukleotider, slik som G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 og INX3001, og antimetabolitter, slik som

enocitabin, karmofur, tegafur, pentostatin, doksifluridin, trimetreksat, fludarabin, kapecitabin, galocitabin, cytarabinocfosfat, fosteabinnatriumhydrat, raltitreksed, paltitreksid, emitefur, tiazofurin, decitabin, nolatreksed, pemetreksed, nelzarabin, 2'-deoksy-2'-metyl-idencytidin, 2'-fluormetylen-2'-deoksycytidin, N-[5-(2,3-dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-diklorfenyl)urea, N6-[4-deoksy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradekadienoyl]glysylamino]-L-glysero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, aplidin, ecteinascidin, troxacitabin, 4-[2-amino-4-okso-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-yl-(S)-etyl]-2,5-tienoyl-L-glutaminsyre, aminopterin, 5-fluoruracil, alanosin, 11-acetyl-8-(karbamoyloksymetyl)-4-formyl-6-metoksy-14-oksa-1,11-diazatetrasyklo(7,4,1,0.0)-tetradeka-2,4,6-trien-9-yl-eddiksyreester, swainsonin, lometreksol, deksrazoksan, metioninase, 2'-cyano-2'-deoksy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabinofuranosylcytosin og 3-aminopyridin-2-karboksaldehydtiosemikarbazon.

Eksempler på terapeutiske midler rettet mot monoklonalt antistoff omfatter de terapeutiske midlene som har cytotoksiske midler eller radioisotoper bundet til et kreftcellespesifikt eller målcellespesifikt monoklonalt antistoff. Eksempler omfatter Bexxar.

"HMG-CoA-reduktaseinhibitorer" henviser til inhibitorer av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA-reduktase. Eksempler på HMG-CoA-reduktaseinhibitorer som kan anvendes, omfatter lovastatin (MEVACOR, se US patentskrifter nr. 4 231 938, 4 294 926 og 4 319 039), simvastatin (ZOCOR, se US patentskrifter nr. 4 444 784, 4 820 850 og 4 916 239), pravastatin (PRAVACHOL, se US patentskrifter nr. 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 og 5 180 589), fluvastatin (LESCOL, se US patentskrifter nr. 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946 og 5 356 896) og atorvastatin (LIPITOR, se US patentskrifter nr. 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691 og 5 342 952). Strukturformlene til disse og ytterligere HMG-CoA-reduktaseinhibitorer som kan anvendes i de foreliggende fremgangsmåter, er beskrevet på side 87 i M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, s. 85-89 (5. februar 1996), og US patentskrifter nr. 4 782 084 og 4 885 314. Uttrykket HMG-CoA-reduktaseinhibitor omfatter, slik det er brukt her, alle farmasøytisk akseptable lakton- og åpensyreformer (det vil si hvor laktonringen er åpnet slik at den frie syre er dannet), samt salt- og esterformer av forbindelser som har HMG-CoA-reduktaseinhibitoraktivitet, og derfor er anvendelsen av slike salter, estere, åpensyre- og laktonformer inkludert innenfor omfanget av denne oppfinnelsen.

"Prenylproteintransferaseinhibitor" henviser til en forbindelse som hemmer hvilken som helst eller enhver kombinasjon av prenylproteintransferaseenzymene, inkludert farnesylproteintransferase (FPTase), geranylgeranylproteintransferase type I (GGPTase-I) og geranylgeranylproteintransferase type-II (GGPTase-II, også kalt Rab-GGPTase).

Eksempler på prenylproteintransferaseinhibitorer kan finnes i de følgende publikasjoner og patentskrifter: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, US patentskrift nr. 5 420 245, US patentskrift nr. 5 523 430, US patentskrift nr. 5 532 359, US patentskrift nr. 5 510 510, US patentskrift nr. 5 589 485, US patentskrift nr. 5 602 098, europeisk patentpublikasjon 0

618 221, europeisk patentpublikasjon 0 675 112, europeisk patentpublikasjon 0 604 181, europeisk patentpublikasjon 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, US patentskrift nr. 5 661 152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, US patentskrift nr. 5 571 792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 og US patentskrift nr. 5 532 359. For et eksempel på rollen til en prenylproteintransferaseinhibitor på angiogenese, se *European J. of Cancer* (1999), 35(9):1394-1401.

"Angiogeneseinhibitorer" henviser til forbindelser som hemmer dannelsen av nye blodkar, uansett mekanisme. Eksempler på angiogeneseinhibitorer omfatter tyrosinkinaseinhibitorer, slik som inhibitorer av tyrosinkinasereseptorene Flt-1 (VEGFR1) og Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitorer av epidermalavledede, fibroblastavledede eller blodplate-avledede vekstfaktorer, inhibitorer av MMP (matriksmetalloprotease), integrinblokkeringsmidler, interferon- α , interleukin-12, pentosanpolysulfat, syklooksygenaseinhibitorer, inkludert ikke-steroidale, antiinflammatoriske midler (NSAID-er) som aspirin og ibuprofen, samt selektive syklooksygenase-2-inhibitorer som celekoksib og rofekoksib (PNAS (1992), 89:7384; JNCI (1982), 69:475; Arch. Ophthalmol. (1990), 108:573; Anat. Rec. (1994), 238:68; FEBS Letters (1995), 372:83; Clin. Orthop. (1995), 313:76; J. Mol. Endocrinol. (1996), 16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997), 75:105; Cancer Res. (1997), 57:1625 (1997); Cell (1998), 93:705; Intl. J. Mol. Med. (1998), 2:715; J. Biol. Chem. (1999), 274:9116)), steroidale, antiinflammatoriske midler (slik som kortikosteroider, mineralkortikoider, deksametason, prednison, prednisolon, metylpred, betametason), karboksyamidotriazol, kombretastatin A-4, squalamin, 6-O-kloracetylkarbonyl)fumagillol, thalidomid, angiostatin, troponin-1, angiotensin II-antagonister (se J. Lab. Clin. Med. (1985), 105:141-145), og antistoffer mot VEGF (se Nature Biotechnology (1999), 17:963-968; Kim et al. (1993), Nature, 362:841-844; WO 00/44777; og WO 00/61186).

Andre terapeutiske midler som modulerer eller hemmer angiogenese, kan også anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, og omfatter midler som modulerer eller hemmer koaguleringen og fibrinolysesystemene (se oversikt i Clin. Chem. La. Med. (2000), 38:679-692). Eksempler på slike midler som modulerer eller hemmer koaguleringen og fibrinolysereaksjonsspoene, omfatter heparin (se Thromb. Haemost. (1998), 80:10-23), hepariner med lav molekylvekt og karboksypeptidase U-inhibitorer (også kjent som inhibitorer av aktiv trombinaktiverbar fibrinolyseinhibitor [TAFIa]) (se Thrombosis Res. (2001), 101:329-354). TAFIa-inhibitorer er blitt beskrevet i

PCT-publikasjon WO 03/013526 og US patentsøknad nr. 60/349925 (innlevert 18. januar 2002).

"Midler som virker inn på cellesyklusjekkpunkter" henviser til forbindelser som hemmer proteinkinaser som overfører cellesyklusjekkpunktsignaler, og som derved sensitiviserer kreftcellene overfor DNA-skadende midler. Slike midler omfatter inhibitorer av ATR, ATM, Chk1- og Chk2-kinasene, og cdk- og cdc-kinaseinhibitorer, og er spesifikt eksemplifisert ved 7-hydroksystaurosporin, staurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) og BMS-387032.

"Inhibitorer av celleproliferasjon og overlevelsessignaliseringsreaksjonsspor" henviser til farmasøytiske midler som hemmer celleoverflatereseptorer og signaloverføringskaskader nedstrøms for disse overflatereseptorene. Slike midler omfatter inhibitorer av EGFR (f.eks. gefitinib og erlotinib), inhibitorer av ERB-2 (f.eks. trastuzumab), inhibitorer av IGFR (f.eks. dem beskrevet i WO 03/059951), inhibitorer av cytokinreseptorer, inhibitorer av MET, inhibitorer av PI3K (f.eks. LY294002), serin-/treoninkinaser (inkludert, men ikke begrenset til, inhibitorer av Akt (slik som beskrevet i WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 og WO 02/083138), inhibitorer av Raf-kinase (f.eks. BAY-43-9006), inhibitorer av MEK (f.eks. CI-1040 og PD-098059) og inhibitorer av mTOR (f.eks. Wyeth CCI-779 og Ariad AP23573). Slike midler omfatter småmolekylinhibitorforbindelser og antistoffantagonister.

"Apoptoseinduserende midler" omfatter aktivatorer av TNF-reseptor-familiemedlemmer (inkludert TRAIL-reseptorene).

Oppfinnelsen omfatter også kombinasjoner med NSAID-er som er selektive COX-2-inhibitorer. For denne beskrivelses formål er NSAID-er som er selektive inhibitorer av COX-2, definert som slike som har en spesifisitet for hemming av COX-2 i forhold til COX-1 på minst 100 ganger, som målt ved hjelp av forholdet mellom IC₅₀ for COX-2 og IC₅₀ for COX-1, evaluert ved hjelp av celle- eller mikrosomanalyser. Slike forbindelser omfatter, men er ikke begrenset til, dem beskrevet i US patentskrift nr. 5 474 995, US patentskrift nr. 5 861 419, US patentskrift nr. 6 001 843, US patentskrift nr. 6 020 343, US patentskrift nr. 5 409 944, US patentskrift nr. 5 436 265, US patentskrift nr. 5 536 752, US patentskrift nr. 5 550 142, US patentskrift nr. 5 604 260, US patentskrift nr. 5 698 584, US patentskrift nr. 5 710 140, WO 94/15932, US patentskrift nr. 5 344 991, US patentskrift nr. 5 134 142, US patentskrift nr. 5 380 738, US patentskrift nr. 5 393 790, US patentskrift nr. 5 466 823, US patentskrift nr. 5 633 272 og US patentskrift nr. 5 932 598.

Inhibitorer av COX-2 som er særlig anvendbare i den foreliggende fremgangsmåten for behandling, er 5-klor-3-(4-metylsulfonyl)fenyl-2-(2-metyl-5-pyridinyl)pyridin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelser som er blitt beskrevet som spesifikke inhibitorer av COX-2, og som derfor er anvendbare ved den foreliggende oppfinnelse, omfatter parekoksib, CELEBREX og BEXTRA, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Andre eksempler på angiogeneseinhibitorer omfatter endostatin, ukrain, ranpirnase, IM862, 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]okt-6-yl(kloracetyl)karbamat, acetyldinanal, 5-amino-1-[[3,5-diklor-4-(4-klor-benzoyl)fenyl]metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-karboksamid, CM101, squalamin, kombretastatin, RPI4610, NX31838, sulfatert mannopentaosefosfat, 7,7-(karbonyl-bis[imino-N-metyl-4,2-pyrrolokarbonylimino[N-metyl-4,2-pyrrol]karbonylimino]-bis-(1,3-naftalendisulfonat) og 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylen]-2-indolinon (SU5416).

Som anvendt her, henviser "integrinblokkeringsmidler" til forbindelser som selektivt antagoniserer, hemmer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til $\alpha_v\beta_3$ -integrinet, til forbindelser som selektivt antagoniserer, hemmer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til $\alpha_v\beta_5$ -integrinet, til forbindelser som antagoniserer, hemmer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til både $\alpha_v\beta_3$ -integrinet og $\alpha_v\beta_5$ -integrinet, og til forbindelser som antagoniserer, hemmer eller motvirker aktiviteten til det eller de bestemte integrin(ene) som uttrykkes på kapillærendotelceller. Uttrykket henviser også til antagonist mot $\alpha_v\beta_6$ -, $\alpha_v\beta_8$ -, $\alpha_1\beta_1$ -, $\alpha_2\beta_1$ -, $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_6\beta_1$ - og $\alpha_6\beta_4$ -integrinene. Uttrykket henviser også til antagonist mot enhver kombinasjon av $\alpha_v\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ -, $\alpha_v\beta_6$ -, $\alpha_v\beta_8$ -, $\alpha_1\beta_1$ -, $\alpha_2\beta_1$ -, $\beta_5\alpha_1$ -, $\alpha_6\beta_1$ - og $\alpha_6\beta_4$ -integrinene.

Noen bestemte eksempler på tyrosinkinaseinhibitorer omfatter N-(trifluor-metylphenyl)-5-metylisoksazol-4-karboksamid, 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylidetyl]indolin-2-on, 17-(allylamino)-17-demetoksygeldanamycin, 4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7-metoksy-6-[3-(4-morfolinyl)propoksy]kinazolin, N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis-(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-heksahydro-10-(hydroksymetyl)-10-hydroksy-9-metyl-9,12-epoksy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-on, SH268, genistein, STI571, CEP2563, 4-(3-klorfenylamino)-5,6-dimetyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinmetansulfonat, 4-(3-brom-4-hydroksyfenyl)amino-6,7-dimetoksykinazolin, 4-(4'-hydroksyfenyl)amino-6,7-dimetoksykinazolin, SU6668, STI571A, N-4-klorfenyl-4-(4-pyridylmetyl)-1-ftalazinamin og EMD121974.

Ved en utførelsesform er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendbare til behandling eller forebygging av fremkomsten av nekrose induert av selektive N3-adeninmetylerende midler, slik som MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin (Me-Lex).

Kombinasjoner med andre forbindelser enn antikreftforbindelser er også omfattet innenfor den foreliggende fremgangsmåte. For eksempel er kombinasjoner av de her krevde forbindelser med PPAR- γ (dvs. PPAR-gamma)-agonister og PPAR- δ (dvs. PPAR-delta)-agonister nyttige ved behandlingen av bestemte ondartetheter. PPAR- γ og PPAR- δ er de kjerneperoksisomproliferatoraktiverende reseptorene γ og δ . Ekspresjonen av PPAR- γ på endotelceller og dens involvering i angiogenese er blitt rapportert i litteraturen (se J. Cardiovasc. Pharmacol. (1998), 31:909-913; J. Biol. Chem. (1999), 274:9116-9121; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (2000), 41:2309-2317). Nylig er PPAR- γ -agonister blitt påvist å hemme den angiogene respons på VEGF *in vitro*; både troglitazon- og rosiglitazonmaleat

hemmer utviklingen av netthinneneovaskularisering hos mus (Arch. Ophthalmol. (2001), 119:709-717). Eksempler på PPAR- γ -agonister og PPAR- γ/α -agonister omfatter, men er ikke begrenset til, tiazolidindioner (slik som DRF2725, CS-011, troglitazon, rosiglitazon og pioglitazon), fenofibrat, gemfibrozil, klofibrat, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-dipropyl-3-trifluormetyl-1,2-benzisoksazol-6-yl)oksy]-2-metylpropionsyre (beskrevet i USSN 09/782856) og 2(R)-7-(3-(2-klor-4-(4-fluor-fenoksy)fenoksy)propoksy)-2-etylroman-2-karboksytsyre (beskrevet i USSN 60/235708 og 60/244697).

En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av de her beskrevne forbindelser i kombinasjon med antivirussydler, slik som nukleosidanaloger, inkludert ganciklovir, for behandlingen av kreft. Se WO 98/04290.

En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av de her beskrevne forbindelser i kombinasjon med genterapi for behandlingen av kreft. For en oversikt når det gjelder genetiske strategier for å behandle kreft, se Hall et al. (Am. J. Hum. Genet. (1997), 61:785-789) og Kufe et al. (Cancer Medicine, 5. utg., s. 876-889, BC Decker, Hamilton, 2000). Genterapi kan brukes til å avlevere hvilket som helst tumorundertrykkende gen. Eksempler på slike gener omfatter p53, som kan avleveres via rekombinant virusmediert genoverføring (se f.eks. US patentskrift nr. 6 069 134), en uPA/uPAR-antagonist ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", Gene Therapy, august (1998), 5(8):1105-13) og interferon-gamma (J. Immunol. (2000), 164:217-222).

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres i kombinasjon med en inhibitor av medfødt multilegemiddelresistens (MDR), særlig MDR forbundet med høye nivåer av ekspresjon av transportørproteiner. Slike MDR-inhibitorer omfatter inhibitorer av p-glykoprotein (P-gp), slik som LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamil og PSC833 (valspodar).

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes sammen med antibrekningsmidler for å behandle kvalme eller brekning, inkludert akutt, forsinket, senfase- og foregripende brekning, noe som kan fås av bruken av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse, alene eller sammen med strålingsterapi. For forebyggelse eller behandling av brekning kan en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendes sammen med andre antibrekningsmidler, spesielt neurokinin-1-reseptorantagonister, 5HT3-reseptorantagonister, slik som ondansetron, granisetron, tropisetron og zatisetron, GABA_B-reseptoragonister, slik som baklofen, et kortikosteroid, slik som Decadron (deksametason), Kenalog, Aristocort, Nasalid, Preferid, Benecorten, eller andre, slik som beskrevet i US patentskrifter nr. 2 789 118, 2 990 401, 3 048 581, 3 126 375, 3 929 768, 3 996 359, 3 928 326 og 3 749 712, et antidopaminergt middel, slik som fenotiaziner (f.eks. proklorperazin, flufenazin, tioridazin og mesoridazin), metoklopramid eller dronabinol. Ved

en utførelsesform administreres et antibrekningsmiddel valgt blant en neurokinin-1-reseptorantagonist, en 5HT₃-reseptorantagonist og et kortikosteroid som et adjuvans for behandling eller forebyggelse av brekning som kan fås etter administrering av de foreliggende forbindelser.

Neurokinin-1-reseptorantagonister for anvendelse sammen med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er utførlig beskrevet f.eks. i US patentskrifter nr.

5 5 162 339, 5 232 929, 5 242 930, 5 373 003, 5 387 595, 5 459 270, 5 494 926, 5 496 833, 5 637 699, 5 719 147; europeiske patentpublikasjoner nr. EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 og 0 776 893; PCT internasjonale patentpublikasjoner nr. WO 90/05525, 15 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 20 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 25 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 og 97/21702; og i britiske patentpublikasjoner nr. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, og 2 302 689. Fremstillingen 30 av slike forbindelser er utførlig beskrevet i de ovenfor nevnte patentskrifter og patentpublikasjoner.

Ved en utførelsesform er neurokinin-1-reseptorantagonisten for anvendelse sammen med forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse valgt blant 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)etoksy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-okso-1H,4H-1,2,4-triazolo)metyl)morfolin og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er beskrevet i US 35 patentskrift nr. 5,719,147.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres sammen med et middel som er nyttig ved behandlingen av anemi. Et slikt anemi-

behandlingsmiddel er f.eks. en kontinuerlig erytropoesereseptoraktivator (slik som epoetin-alfa).

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres sammen med et middel som er nyttig ved behandlingen av nøytropeni. Et slikt nøytropeni-behandlingsmiddel er f.eks. en hematopoesevekstfaktor som regulerer produksjonen og virkningen av nøytrofiler, slik som en human granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF). Eksempler på en G-CSF omfatter filgrastim.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres sammen med et immunologisk forsterkende legemiddel, slik som levamisol, isoprinosin og Zadaxin.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være anvendbar til behandling eller forebyggelse av kreft, inkludert benkreft, i kombinasjon med bisfosfonater (forstått til å omfatte bisfosfonater, difosfonater, bisfosfonsyrer og difosfonsyrer). Eksempler på bisfosfonater omfatter, men er ikke begrenset til, etidronat (Didronel), pamidronat (Aredia), alendronat (Fosamax), risedronat (Actonel), zoldronat (Zometa), ibandronat (Boniva), vinkadronat eller cimadronat, klodronat, EB-1053, minodronat, neridronat, piridronat og tiludronat, inkludert hvilke som helst og alle farmasøytisk akseptable salter, derivater, hydrater og blandinger derav.

Omfanget av den foreliggende oppfinnelse omfatter således anvendelsen av de her krevde forbindelser i kombinasjon med ioniserende stråling og/eller i kombinasjon med en andre forbindelse valgt blant HDAC-inhibitorer, en østrogenreseptormodulator, en androgenreseptormodulator, en retinoidreseptormodulator, et cytotoxisk/cytostatisk middel, et antiproliferativt middel, en prenylproteintransferaseinhibitor, en HMG-CoA-reduktaseinhibitor, en angiogeneseinhibitor, en PPAR- γ -agonist, en PPAR- δ -agonist, et antiviralt middel, en inhibitor av medfødt multilegemiddelresistens, et antibrekningsmiddel, et middel som kan anvendes ved behandlingen av anemi, et middel som kan anvendes ved behandlingen av nøytropeni, et immunologisk forsterkende legemiddel, en inhibitor av celleproliferasjon og overlevelsessignalisering, et middel som forstyrrer et cellesyklus-sjekkpunkt, et apoptoseinduserende middel og et bisfosfonat.

Uttrykket "administrering" og varianter derav (f.eks. "administrere" en forbindelse) med henvisning til en forbindelse ifølge oppfinnelsen betyr å innføre forbindelsen eller et prolegemiddel av forbindelsen i systemet til dyret som trenger behandling. Når en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et prolegemiddel derav tilveiebringes i kombinasjon med ett eller flere andre aktive midler (f.eks. et cytotoxisk middel etc.), skal "administrering" og varianter derav forstås å omfatte samtidig og sekvensvis innføring av forbindelsen eller prolegemidlet og andre midler.

Slik det er brukt her, er uttrykket "preparat" ment å omfatte et produkt som omfatter de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder, samt hvilket som helst

produkt som fås direkte eller indirekte fra kombinasjon av de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder.

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" betyr, slik det er brukt her, den mengde aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som utløser den biologiske eller medisinske responsen i et vev, system, dyr eller menneske som søkes av en forsker, veterinær, medisinsk doktor eller annen kliniker.

Uttrykket "behandling" henviser til behandlingen av et pattedyr som er rammet av en patologisk tilstand, og henviser til en effekt som lindrer tilstanden ved å drepe kreftcellene, men også til en effekt som fås ved hemmingen av utviklingen av tilstanden, og inkluderer en reduksjon i utviklingshastigheten til tilstanden, en stans i utviklingshastigheten til tilstanden, forbedring av tilstanden og helbredelse av tilstanden. Behandling som et profylaktisk mål (dvs. profylakse) er også inkludert.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabel" vedrører, slik det er brukt her, forbindelser, materialer, preparater og/eller doseringsformer som innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse er egnet for anvendelse i kontakt med vevene til et individ (f.eks. menneske) uten for stor toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller annet problem eller annen komplikasjon, i overensstemmelse med et rimelig forhold mellom fordel og risiko. Hver bærer, eksipiens etc. må også være "akseptabel" i den betydning at den er kompatibel med de øvrige bestanddelene i formuleringen.

Uttrykket "supplement" henviser til bruken av forbindelser sammen med kjente terapeutiske midler. Slike midler omfatter cytotoxiske regimer med legemidler og/eller ioniserende stråling slik det er brukt ved behandlingen av forskjellige krefttyper. De aktive forbindelsene er særlig kjent for å forsterke virkningene av en rekke kreftkjemoterapi-behandlinger, som inkluderer topoisomeraseklassen av giftstoffer (f.eks. topotekan, irinotekan, rubitekan), de fleste av de kjente alkyliseringsmidlene (f.eks. DTIC, temozolamid) og platinabaserte legemidler (f.eks. karboplatin, cisplatin) brukt ved behandling av kreft.

Ved en utførelsesform velges angiogeneseinhibitoren som skal anvendes som den andre forbindelsen, blant en tyrosinkinaseinhibitor, en inhibitor av epidermalavledet vekstfaktor, en inhibitor av fibroblastavledet vekstfaktor, en inhibitor av blodplateavledet vekstfaktor, en inhibitor av MMP (matriksmetalloprotease), en integrinblokker, interferon- α , interleukin-12, pentosanpolysulfat, en syklooksygenaseinhibitor, karboksyamidotriazol, kombretastatin A-4, squalamin, 6-O-kloracetylkarbonyl)fumagillol, thalidomid, angiostatin, troponin-1 eller et antistoff mot VEGF. Ved en utførelsesform er østrogenreseptormodulatoren tamoksifen eller raloksifen.

Også inkludert i beskrivelsen er en fremgangsmåte for behandling av kreft, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel V i kombinasjon med strålingsterapi og/eller i kombinasjon med en forbindelse valgt blant HDAC-inhibitorer, en østrogenreseptormodulator, en androgenreseptormodulator, en retinoidreseptormodulator, et cytotoxisk/cytostatisk middel, et antiproliferativt middel, en

prenylproteintransferaseinhibitor, en HMG-CoA-reduktaseinhibitor, en angiogeneseinhibitor, en PPAR- γ -agonist, en PPAR- δ -agonist, et antiviralt middel, en inhibitor av medfødt multilegemiddelresistens, et antibrekningsmiddel, et middel som kan anvendes ved behandlingen av anemi, et middel som kan anvendes ved behandlingen av nøytropeni, et immunologisk forsterkende legemiddel, en inhibitor av celleproliferasjon og overlevelsessignalisering, et middel som forstyrrer et cellesyklussjekkpunkt, et apoptoseinduserende middel og et bisfosfonat.

Også beskrevet er en fremgangsmåte for behandling av kreft, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel V i kombinasjon med paklitaxel eller trastuzumab.

Beskrivelsen omtaler videre en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av kreft, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel V i kombinasjon med en COX-2-inhibitor.

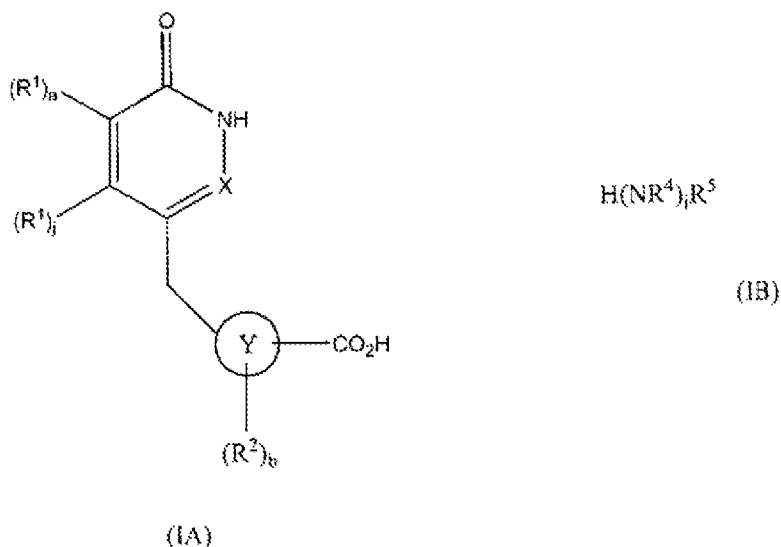
Den foreliggende oppfinnelse omfatter også et farmasøytisk preparat som kan anvendes til behandling eller forebyggelse av kreft, som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel V og en forbindelse valgt blant HDAC-inhibitorer, en østrogenreseptormodulator, en androgenreseptormodulator, en retinoidreseptormodulator, et cytotoxisk/cytostatisk middel, et antiproliferativt middel, en prenylproteintransferaseinhibitor, en HMG-CoA-reduktaseinhibitor, en HIV-proteaseinhibitor, en reverstranskriptaseinhibitor, en angiogeneseinhibitor, en PPAR- γ -agonist, en PPAR- δ -agonist, et antiviralt middel, en inhibitor av celleproliferasjon og overlevelsessignalisering, et middel som forstyrrer et cellesyklussjekkpunkt, et apoptoseinduserende middel og et bisfosfonat.

Disse og andre aspekter av oppfinnelsen vil være åpenbare ut fra de beskrivelsene som er inneholdt her.

Forkortelser brukt i beskrivelsen av kjemien og i eksemplene som følger, er:

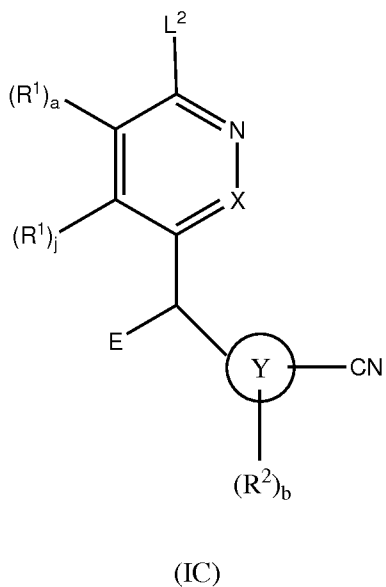
AcOH (eddisyre); DCM (diklormetan); DIPEA (N,N'-diisopropyletylamin); DMA (N,N-dimetylacetamid); DMAP (4-dimetylaminopyridin); DMF (dimetylformamid); DMSO (dimetylsulfoksid); ekv. (ekvivalent); EtOAc (etylacetat); HBTU (O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat); NaH (natriumhydrid); NMR (kjernemagnetisk resonans); PyBOP (1H-benzotriazol-1-yl-oksytripyrrolidino-fosfonium); RP-HPLC (reversfasevæskeskromatografi med høy yteevne); RT (romtemperatur); sat. aq. (mettet, vandig); TBTU (O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumtetrafluorborat); TEA (trietylamin); TFA (trifluoreddisyre); og THF (tetrahydrofuran).

Forbindelser med formel V hvor d er 1, kan fremstilles ved kondensasjon av en forbindelse med formel IA med en forbindelse med formel IB:



hvor a, b, i, j, X, R¹, R², R⁴ og R⁵ er som definert ovenfor og Y er fenyl. Reaksjonen kan generelt utføres i nærvær av koblingsmidler, slik som HBTU og DIPEA, i et løsemiddel, slik som DMA, ved cirka romtemperatur. Et slikt koblingsmiddel som TBTU og et slikt løsemiddel som DMF kan også anvendes. Analoge koblingsbetingelser kan anvendes i hvilket som helst trinn i syntesen av forbindelser med formel V, idet det anvendes passende kombinasjoner av utgangsmaterialer.

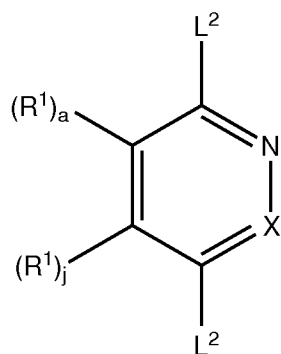
Forbindelser med formel IA kan fremstilles ved hjelp av samtidig hydrolyse og dekarboksylering av en forbindelse med formel IC:



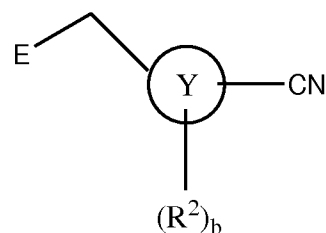
hvor a, b, j, R¹, R², X og Y er som definert ovenfor, E er en elektronuttrekkende gruppe, slik som cyano, og L² er en uttredende gruppe, slik som halogen, f.eks. fluor eller klor.

Reaksjonen utføres generelt under sure eller basiske betingelser. For eksempel kan en base, slik som NaOH, anvendes ved en temperatur på ca. 90 °C. Reaksjonen kan utføres i slike løsemidler som AcOH og HCl ved reflux.

Forbindelser med formel IC kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel ID med en forbindelse med formel IE:



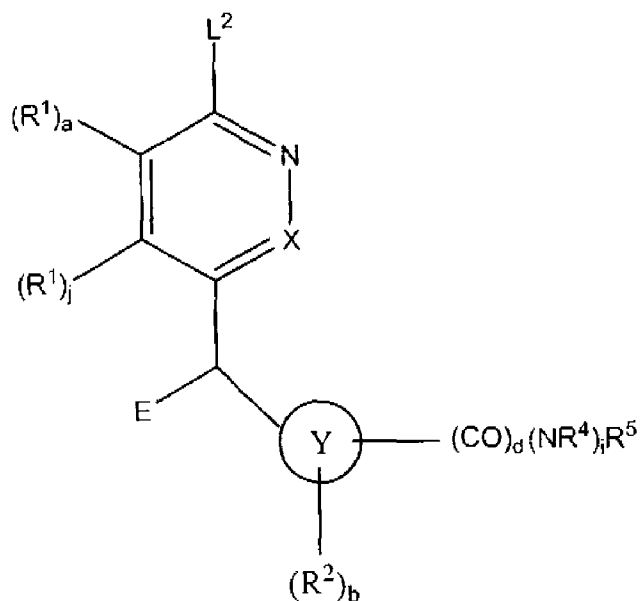
(ID)



(IE)

5 hvor a, b, j, R¹, R², X, Y, E og hver L² er uavhengig som definert ovenfor. Reaksjonen utføres generelt i nærvær av en base, slik som NaH, i et løsemiddel, slik som DMF, ved ca. 0 °C til romtemperatur.

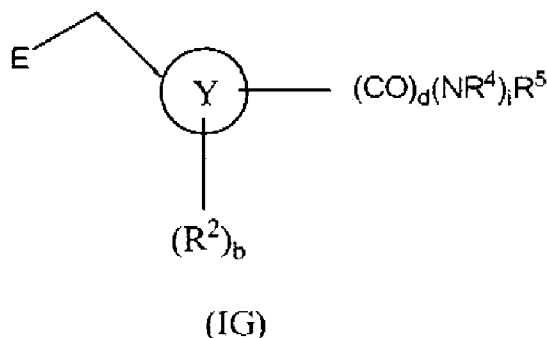
Alternativt kan forbindelser med formel V fremstilles ved samtidig hydrolyse og dekarboksylering av en forbindelse med formel IF:



(IF)

10 hvor a, b, d, i, j, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, L² og E er som definert ovenfor. Reaksjonen utføres generelt under sure eller basiske betingelser.

Forbindelser med formel IF kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel ID med en forbindelse med formel IG:



hvor b , d , i , Y , R^2 , R^4 , R^5 og E er som definert ovenfor. Reaksjonen utføres generelt i nærvær av en base, slik som NaH, i et løsemiddel, slik som DMF, ved ca. 0 °C til romtemperatur.

Når syntesen av mellomprodukter og utgangsmaterialer ikke er beskrevet, er disse forbindelsene kommersielt tilgjengelige eller kan lages fra kommersielt tilgjengelige forbindelser ved hjelp av standardmetoder eller ved utvidelse av eksemplene her.

Forbindelser med formel V kan omdannes til andre forbindelser med formel V ved hjelp av kjente metoder eller ved hjelp av metoder beskrevet i eksemplene.

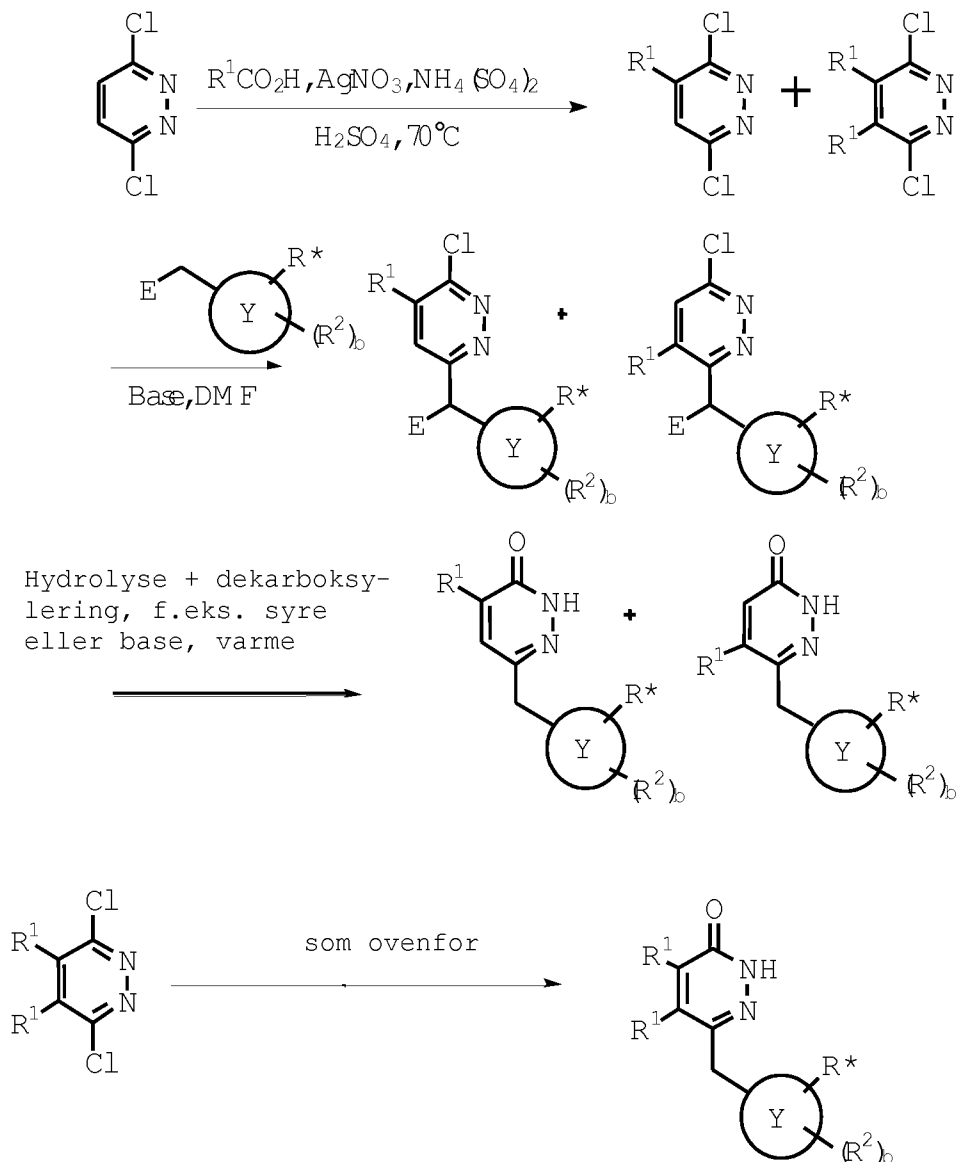
Under hvilken som helst av syntesesequensene som er beskrevet her, kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på hvilket som helst av de angjeldende molekyler. Dette kan oppnås ved hjelp av vanlige beskyttelsesgrupper, slik som dem beskrevet i *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3. utg., Greene, T.W. og Wuts, P.G.M., Wiley Interscience, 1999; og Kocienski, P.J., *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Beskyttelsesgruppene kan fjernes på et passende etterfølgende trinn ved å anvende metoder som er kjent fra tidligere. For eksempel kan Boc-beskyttelsesgruppen, når den er til stede, fjernes ved tilsetning av TFA i slike løsemidler som DCM og/eller MeCN, ved cirka romtemperatur. EtOAc i nærvær av HCl og 1,4-dioksan kan alternativt anvendes ved cirka romtemperatur. Benzylkarbonylbeskyttelsesgruppen kan fjernes ved hydrogenering ved å anvende standardmetoder, slik som behandling med en katalysator, slik som Pd/C, i et løsemiddel, slik som metanol, under en hydrogenatmosfære.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen ble fremstilt i henhold til de følgende reaksjonsskjemaer. Alle variabler innenfor formlene er som definert ovenfor.

Reaksjonsskjema 1

Forbindelser beskrevet i denne oppfinnelsen kan fremstilles ved å anvende fremgangsmåtene beskrevet nedenfor. For eksempel kan 3,6-diklor-4-alkylpyridazin og 3,6-diklor-4,5-dialkylpyridaziner oppnås ved hjelp av radikaladdisjon til diklorpyridazinet, idet de passende radikaler genereres ved dekarboksylering av den passende alkansyre med ammoniumperoksodisulfat i nærvær av Ag(I), som beskrevet i *Org. Prep. + Proc. Int.*, 1988, 20, 117. Omsetningen av de substituerte 3,6-diklorpyridazinderivater med en (hetero)-aromatisk gruppe som bærer en aktivert metylengruppe, aktivert ved hjelp av en elektronuttrekkende gruppe, slik som en ester eller et nitril, i nærvær av base, muliggjør

fortrengning av klorgruppene, hvorved man får en blanding av de to regioisomere 3-((hetero)arylmetyl)pyridaziner. Hydrolyse av denne isomerblandingen med samtidig dekarboksylering og hydrolyse av iminokloridgruppen resulterer i dannelsen av den ønskede plattform. På dette trinnet kan blandingen av isomerer separeres (reaksjonsskjema 1).



hvor:

E er en elektronuttrekkende gruppe, f.eks.

-CO₂-alkyl, -CN; Y er fenyl;

R* er (CO)_d(NR⁴)_iR⁵;

R¹ er C₁₋₆-alkyl; og

alle variabler er som definert ovenfor

5

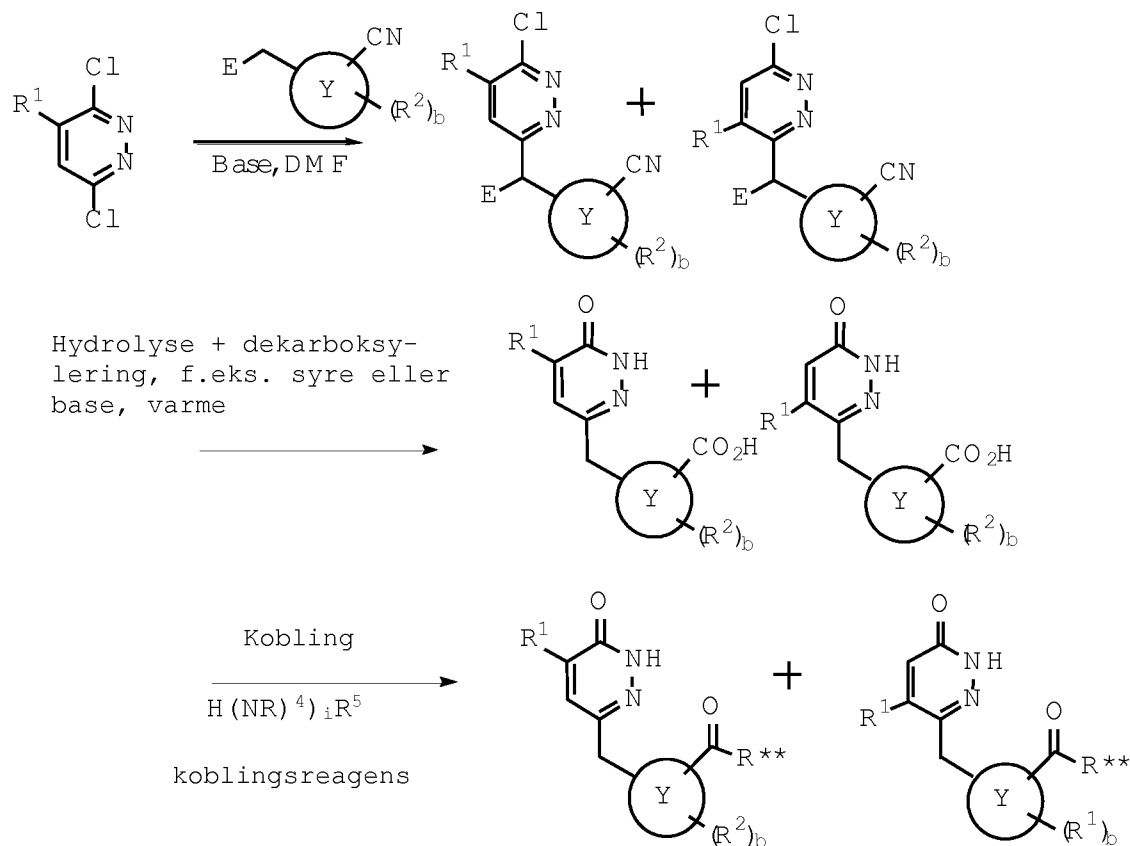
Reaksjonsskjema 1

Reaksjonsskjema 2

Under visse omstendigheter kan den (hetero)aromatiske gruppen bære et funksjonelt "håndtak" som kan manipuleres videre slik at det fås andre derivater. For eksempel kan et (hetero)aromatisk nitril føres gjennom syntesesequensen. Denne funksjo-

10

nelle gruppen kan hydrolyseres under dekarboksyleringsreaksjonen, hvorved man får den tilsvarende karboksylsyre. Denne kan igjen kobles sammen med forskjellige aminer slik at de ønskede PARP-inhibitorer fås (reaksjonsskjema 2).



hvor:
 E er en elektronuttrekkende gruppe, f.eks.
 $-\text{CO}_2\text{-alkyl}$, $-\text{CN}$; Y er fenyl
 R^{**} er $(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$; og
 alle variabler er som definert ovenfor

5

Reaksjonsskjema 2

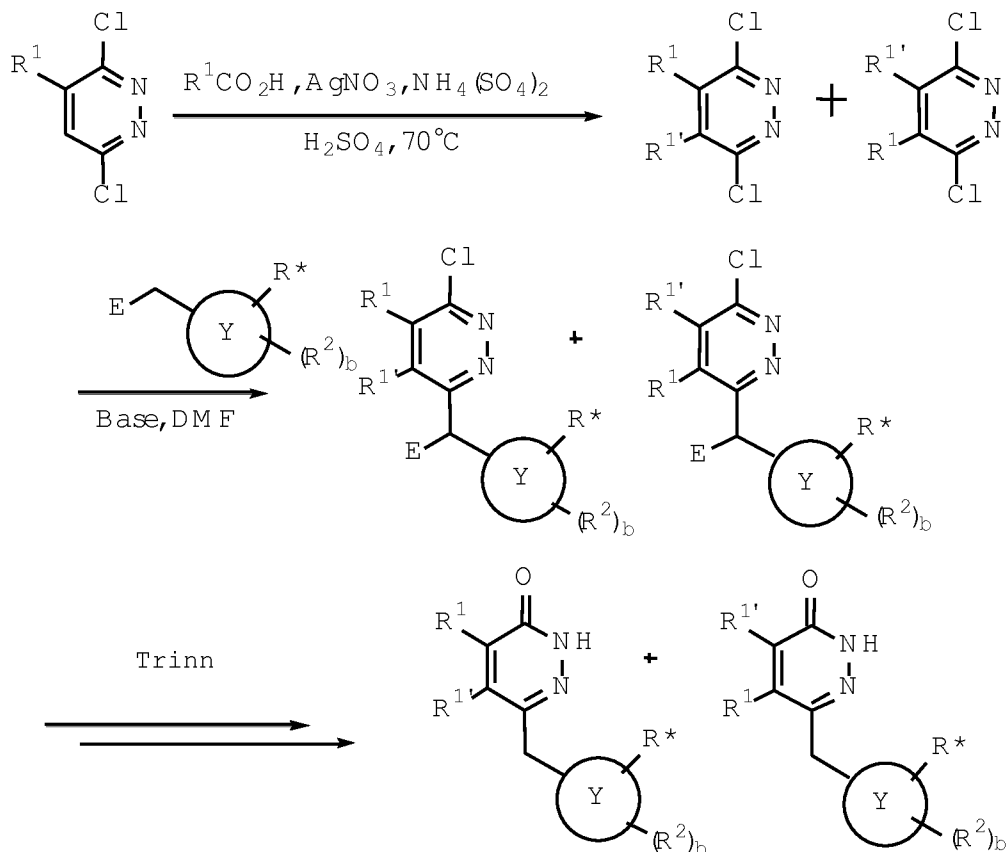
Inhibitorene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan omdannes til andre beslektede derivater ved hjelp av standardomdannelser som er kjent for dem med fagkunnskaper på området. For eksempel: koblingsreaksjoner for aminogru-
 10 pper med karboksylsyrer under anvendelse av koblingsreagenser som HBTU, HATU, TBTU og PyBoP, eller med aktiverte acylgrupper; sulfonyleringsreaksjoner ved å anvende sulfonylklorider; eller reductive amineringer ved å anvende et karbonylderivat og en aminogruppe, ved å
 15 anvende et reduksjonsmiddel som natriumcyanborhydrid.

Reaksjonsskjema 3

3,6-diklor-4-alkylpyridazin kan fremstilles ved tilsetning av alkylradikalet til diklorpyridazinet, som beskrevet tidligere. Asymmetriske 3,6-diklor-4-alkyl-5-alkyl*-pyridaziner kan så dannes ved å omsette med et andre alkylradikal ved hjelp av

dekarboksylering av den passende alkansyre med ammoniumperoksoedisulfat i nærvær av Ag(I), som beskrevet i Org. Prep. + Proc. Int. 1988, 20, 117. Reaksjonssekvensene som beskrevet ovenfor muliggjør oppbyggingen av de ønskede PARP-inhibitorer (reaksjonsskjema 3).

5



hvor:

E er en elektronuttrekkende gruppe, f.eks.

-CO₂-alkyl, -CN; Y er fenyl

10 R* er (CO)_d(NR⁴)_iR⁵;

alle variabler er som definert ovenfor

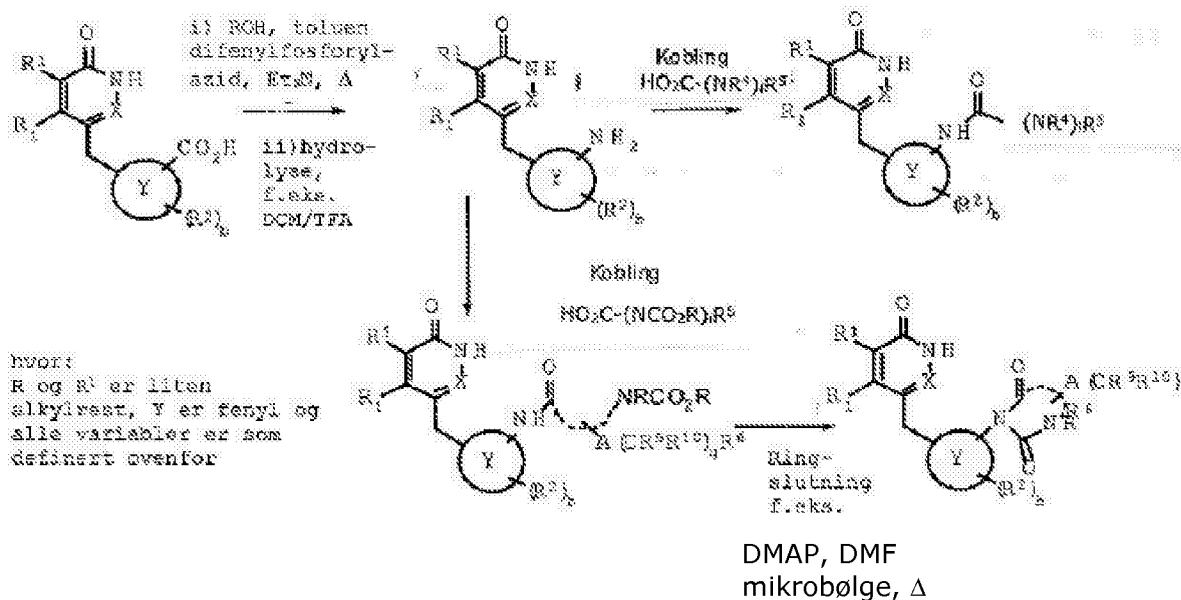
Reaksjonsskjema 3

15 Reaksjonsskjema 4

En alternativ metode for å omdanne disse PARP-inhibitorer til beslektede forbindelser er å anvende en Curtius-reaksjon. En forbindelse inneholdende en karboksylsyre kan behandles med difenylfosforilazid i et alkoholisk løsemiddel ved reflux og gjennomgå en Curtius-omordningsreaksjon til det tilsvarende karbamat. Karbamatet kan så hydro-
 20 lyseres under sure betingelser til det tilsvarende (hetero)anilinderivat, som deretter kan bearbeides til de ønskede PARP-inhibitorer ved sammenkoblingsreaksjon under standard-betingelser (reaksjonsskjema 4). På en beslektet måte kan (hetero)anilinderivatet kobles

sammen med et acylanhydrid og så ringsluttet videre til det tilsvarende imid ved tilsetning av et koblingsreagens, slik som TBTU. Alternativt kan (hetero)anilidet kobles sammen med en karboksylsyre som inneholder en karbamatrest, idet etterfølgende mikrobølgebestråling i nærvær av DMAP muliggjør ringslutning til den tilsvarende sykliske ureaforbindelse.

5

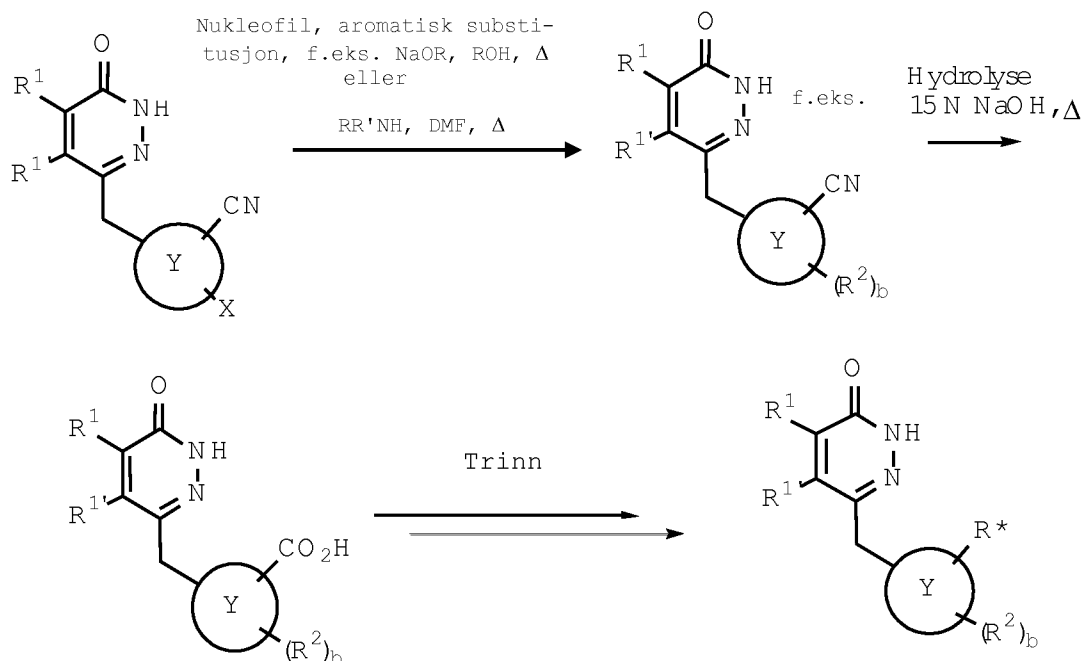


10

Reaksjonsskjema 4

Reaksjonsskjema 5

En ytterligere metode for å omdanne én type inhibitor til en annen er å utføre en nukleofil, aromatisk substitusjonsreaksjon på Y-ringen. For eksempel kan en halogen-
 15 gruppe, f.eks. et fluorid, på den (hetero)aromatiske ringen fortrenses med et alkoksidion eller en aminogruppe. Behandling med et natriumalkoksid i et refluksende alkohol-
 løsemiddel lar en alkoksygruppe bli innført på Y-ringen. Alternativt muliggjør kraftig oppvarming av substratet i en løsning av aminet i et polart løsemiddel, slik som DMF, i en lukket reaksjonsbeholder dannelsen av alkylamino- og dialkylaminogrupper på Y-ringen.
 20 Etterfølgende manipulasjoner av funksjonell gruppe, slik som hydrolyse av nitrilgrupper i sterkt basisk medium ved refluks og sammenkobling, gir de ønskede PARP-inhibitorer (reaksjonsskjema 5).



hvor:
 X = halogen, f.eks. fluor; Y er fenyl
 R* er $(\text{CO})_d(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$;
 R, R', R¹ og R^{1'} er C₁₋₆-alkyl; og
 alle variabler er som definert ovenfor

Reaksjonsskjema 5

5 De eksemplifiserte forbindelser som er beskrevet her, ble testet ved hjelp av analysene beskrevet nedenfor, og ble funnet å ha en IC₅₀-verdi som er lavere enn 5 μM .

PARP-1-SPA-analyse

Arbeidsreagenser

10 Analysebuffer: 100 mM Tris, pH 8, 4 mM MgCl₂, 4 mM spermin, 200 mM KCl, 0,04 % Nonidet P-40.

Enzymblanding: analysebuffer (12,5 μl), 100 mM DTT (0,5 μl), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H₂O (til 35 μl).

15 Nikotinamidadenindinukleotid (NAD)/DNA-blanding: [³H-NAD] (250 $\mu\text{Ci/ml}$, 0,4 μl , Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1,5 mM, 0,05 μl , SIGMA N-1511), biotinyllert NAD (250 μM , 0,03 μl , Trevigen 4670-500-01), aktivert kalvebrissel (1 mg/ml, 0,05 μl , Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (til 10 μl).

Fremkallingsblanding: streptavidin-SPA-kuler (5 mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) løst i 500 mM EDTA.

Forsøksutforming

Reaksjonen utføres i 96-brønners mikroplate med et sluttvolum på 50 µl/brønn. Tilsett 5 µl 5 % DMSO/forbindelsesløsning, tilsett enzymblanding (35 µl), start reaksjonen ved å tilsette NAD/DNA-blanding (10 µl) og inkuber i 2 timer ved RT. Stans reaksjonen ved å tilsette fremkallingsblanding (25 µl) og inkuber i 15 minutter ved RT. Mål ved å anvende et Packard "TOP COUNT"-instrument.

Eksempel 1

4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (A4)

Trinn 1

5-[(6-klor-5-etylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (A1) og 5-[(6-klor-4-etylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (A2)

Til en iskald løsning av 5-(cyanometyl)-2-fluorbenzonitril (1 ekv.) og 3,6-diklor-4-etylpyridazin (1,9 ekv.) (referanse: Org. Prep. + Proc. Int., 1988, 20, 117, og US 4 628 088, 1986) i DMF ble det porsjonsvis tilsatt NaH (2,1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 15 minutter og så varmet opp til RT og omrørt i 2 timer. Reaksjonen ble stanset med en mettet, vandig NaHCO₃-løsning, og det ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. En isomerblanding av 4- og 5-etylpyridazin ble separert ved hjelp av silikagelkromatografi under eluering med 9:1 heksaner:EtOAc, hvorved man fikk den 5-substituerte isomer (A1) og deretter den 4-substituerte isomer (A2).

5-[(6-klor-5-etylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (A1):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,78 (2 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,31-7,29 (1 H, m), 5,63 (1 H, s), 2,81 (2 H, qd, J = 7,6 og 3,1 Hz), 1,31 (3 H, t, J = 7,6 Hz).

MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ krever: 300/302, funnet: 301/303 (M + H)⁺.

5-[(6-klor-4-etylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (A2):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,75-7,67 (2 H, m), 7,45 (1 H, s), 7,30 (1 H, t, J = 8,6 Hz), 5,74 (1 H, s), 2,80-2,70 (1 H, m), 2,60-2,50 (1 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,3 Hz).

MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ krever: 300/302, funnet: 301/303 (M + H)⁺.

Trinn 2

5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzosyre (A3)

En blanding av A1 (1 ekv.) i AcOH, konsentrert HCl og H₂O (1:2:1, 0,065 M) ble varmet opp ved reflux over natten, så avkjølt til RT og fortynnet med H₂O og EtOAc, og det ble separert. Den vandige fasen ble vasket med EtOAc, og de kombinerte ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble løst i AcOH, og NaOAc (2 ekv.) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble

varmet opp ved reflux i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket to ganger med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), og løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tatt opp i H_2O , og til den resulterende suspensjon ble det tilsatt en vandig løsning av 23 M NaOH (8 ekv.), og det ble varmet opp til 90 °C i 30 minutter. Reaksjonsløsningen ble avkjølt og så surgjort til pH 4 med 2 M HCl. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og filtrert. Det resulterende faste stoff ble vasket sekvensvis med H_2O , heksaner, Et_2O , EtOAc og tørket under høyvakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et blekoransje pulver.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,30 (0,5 H, br. s), 12,74 (1 H, s), 7,78-7,75 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 7,31-7,25 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 3,94 (2 H, s), 2,45 (2 H, J = 7,5 Hz), 1,11 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

MS (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ krever: 276, funnet: 277 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Trinn 3

4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (A4)

Til en løsning av A3 (1 ekv.) i DMA ble det tilsatt HBTU (2 ekv.), tert.-butyl-1-homopiperazinkarboksyilat (1,9 ekv.) og DIPEA (3,4 ekv.). Blandingen ble omrørt over natten ved RT, og så ble reaksjonsblandingen konsentrert, det urensede produkt ble løst i DCM, og det ble vasket to ganger med H_2O , tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende oransje olje ble løst i en blanding av 6 M HCl/EtOH (2:1), og blandingen ble omrørt ved RT i 1 time. Løsningen ble konsentrert, gjort basisk med konsentrert vandig løsning av NH_3 inntil pH 9, og så ble de organiske stoffene ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fraksjonene ble vasket med H_2O , saltløsning, tørket (Na_2SO_4), og løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H_2O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne: Water X-Terra C18), og de sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et fargeløst pulver.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,76 (1 H, s), 8,79 (2 H, br. s), 7,45-7,27 (3 H, m), 7,19 (1 H, s), 3,93 (2 H, s), 3,85-3,74 (2 H, m), 3,56 (1 H, m), 3,39-3,20 (5 H, m), 2,45 (2 H, J = 7,5 Hz), 2,08-1,91 (2 H, m), 1,11 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ krever: 358, funnet: 359 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Eksempel 2

4-{5-[(4-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (B3)

Trinn 1

5-[(6-klor-4-etylpyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoesyre (B1)

En løsning av eksempel 1, A2 (1 ekv.) i AcOH:konsentrert HCl:H₂O (1:10:1, 0,065 M), ble varmet opp ved reflux over natten. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til RT og fortynnet med vann/EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk.

5 MS (ES) C₁₄H₁₂ClFN₂O₂ krever: 294/296, funnet: 295/297 (M + H)⁺.

Trinn 2

4-{5-[(6-klor-4-etylpyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (B2)

10 Til en løsning av B1 (1 ekv.) i DMA ble det tilsatt HBTU (2 ekv.), tert.-butyl-1-homopiperazinkarboksylat (2 ekv.) og DIPEA (3,1 ekv.), og blandingen ble omrørt over natten ved RT. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og råproduktet ble løst i DCM, det ble vasket med H₂O (2 x), tørket (Na₂SO₄), og løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende urensede produkt ble løst i en løsning av 6 M
15 HCl:EtOH (3:1), og blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, gjort basisk med vandig ammoniakk til pH 9, og blandingen ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med vann, saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne:
20 Water X-Terra C18). De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gul olje.

MS (ES) C₁₉H₂₂ClFN₄O krever: 376/378, funnet: 377/379 (M + H)⁺.

Trinn 3

4-{5-[(4-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (B3)

En blanding av B2, NaOAc (2 ekv.) og AcOH (0,16 M) ble varmet opp ved reflux i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 %
30 TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne: Water X-Terra C18). De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1 H, m), 8,84 (2 H, s), 7,38-7,28 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 4,01 (2 H, s), 3,85-3,7 (2 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,36-3,32 (2 H, m), 3,27 (1 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,16 (1 H, m), 2,45-2,42 (2 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,90 (1 H, m),
35 1,11-1,07 (3 H, m).

MS (ES) C₁₉H₂₃FN₄O₂ krever: 358, funnet: 359 (M + H)⁺.

Eksempel 36-{3-[(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)karbonyl]-4-fluorbenzyl}-4-etylpyridazin-3(2H)-on (C1)

Til en løsning av eksempel 1, A4 (1 ekv.) i DCM:DMF (2:1, 0,5 M), ble det tilsatt DIPEA (3 ekv.), etterfulgt av AcCl (1,2 ekv.). Etter omrøring i 30 minutter ved RT ble løsemidlet fjernet under redusert trykk, og råproduktet ble på nytt løst i EtOAc, det ble vasket med 1 M HCl, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende urensede produkt ble løst i THF:H₂O (1:1), og LiOH (2 ekv.) ble tilsatt, og etter omrøring i 40 minutter ved RT ble reaksjonsblandingen ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gult pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,6 (1 H, s), 7,38 (1 H, m), 7,28-7,17 (3 H, m), 3,92 (2 H, m), 3,82-3,66 (3 H, m), 3,60-3,48 (3 H, m), 3,43-3,30 (2 H, m), 2,46 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 2,05 (1,5 H, s), 1,89 (1,5 H, s), 1,88-1,49 (2 H, m), 1,12 (3 H, t, J = 7,3 Hz).

MS (ES) C₂₁H₂₅FN₄O₃ krever: 400, funnet: 401 (M + H)⁺.

Eksempel 4 (Referanse eksempel)1-acetyl-4-{5-[(6-klor-4-etylpyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan (D1)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 3 fra eksempel 2, B3. Den ble erholdt som hvitt pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,78 (1 H, s), 7,32-7,14 (3 H, m), 6,65 (1 H, s), 4,01-3,99 (2 H, m), 3,79-3,63 (3 H, m), 3,53-3,48 (3 H, m), 3,40-3,27 (2 H, m), 2,48-2,41 (2 H, m), 2,04-2,02 (3 H, m), 1,86-1,78 (1 H, m), 1,55-1,46 (1 H, m), 1,11-1,06 (3 H, m).

MS (ES) C₂₁H₂₅FN₄O₃ krever: 400, funnet: 401 (M + H)⁺.

Eksempel 54-etyl-6-(4-fluor-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on (E1)

Til en løsning av eksempel 1, A3 (1 ekv.) i DMF (0,2 ml, 0,28 M), ble det tilsatt HBTU (1,2 ekv.) og DIPEA (1 ekv.). Den resulterende løsning ble omrørt i 10 minutter ved RT. Så ble det tilsatt en løsning av 3-(trifluormetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-iumklorid (PCT internasjonal søknad WO 2005020929) (1,1 ekv.) og DIPEA (1,2 ekv.) i DMF (0,2 ml, 0,28 M). Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved RT. Råproduktet ble rensed ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. Produktfraksjonene ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,74 (1 H, s), 7,47-7,31 (3 H, m), 7,20 (1 H, s), 5,11-5,09 (1,4 H, m), 4,77-4,75 (0,7 H, m), 4,27-4,18 (2,6 H, m), 3,94 (2 H, s), 3,80-3,78 (1,3 H, m), 2,44 (2 H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz).

MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ krever: 450, funnet: 451 ($M + H$) $^+$.

5

Eksempel 6

4-{5-[(5-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (F8) og

4-{5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (F9)

10

Trinn 1

3,6-diklor-4-etyl-5-metylpyridazin (F1)

15

Til en suspensjon av 3,6-diklor-4-etylpyridazin (1 ekv.), AgNO_3 (0,7 ekv.) og AcOH (2,8 ekv.) i H_2O (9,4 ml, 0,6 M) ble det tilsatt en løsning av konsentrert svovelsyre (6,6 ekv.) i H_2O (9,4 ml, 0,6 M) ved 50 °C, etterfulgt av tilsetning av en løsning av ammoniumperoksodisulfat (5,4 ekv.) i H_2O (9,4 ml, 0,6 M) ved 60 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved 70-75 °C i 30 minutter. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen regulert til pH 7 med en 25 % ammoniumhydroksidløsning, og det ble ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble vasket med H_2O og tørket (Na_2SO_4), og løsemidlet ble fjernet under høyvakuum. Resten ble rensset ved hjelp av silikagelkromatografi under eluering med 9:1 petroleter: EtOAc , hvorved man fikk det ønskede produkt som fargeløse krystaller.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,85 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,45 (3 H, s), 1,21 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz).

25

Trinn 2

5-[(6-klor-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (F2) og

5-[(6-klor-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (F3)

30

Tittelforbindelsene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, A1 og A2. Det ble erholdt en isomerblanding (forhold 1:1), hvis isomerer ikke var i stand til å bli separert ved hjelp av silikagelkromatografi (elueringmidler: petroleter: EtOAc , 7:3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,77-7,67 (4 H, m), 7,32-7,27 (2 H, s), 5,76-5,72 (2 H, m), 2,84 (2 H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,71-2,69 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 2,31 (3 H, s), 1,21 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,06 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz).

35

MS (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4$ krever: 314/316, funnet: 315/317 ($M + H$) $^+$.

Trinn 3

5-[(5-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoesyre (F4)

5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoesyre (F5)

Tittelforbindelsene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, A3, fra blandinger
5 F2 og F3, og de ønskede produkter ble erholdt som en blanding av isomerene F4 og F5.

MS (ES) $C_{15}H_{15}FN_2O_3$ krever: 290, funnet: 291 (M + H)⁺.

Trinn 4

Tert.-butyl-4-{5-[(5-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-

10 1,4-diazepan-1-karboksylat (F6) og tert.-butyl-4-{5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-
dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-karboksylat (F7)

Til en løsning av F4 og F5 (1 ekv.) i DMA ble det tilsatt HBTU (1,2 ekv.), tert.-
butyl-1-homopiperazinkarboksylat (1,4 ekv.) og DIPEA (3 ekv.). Reaksjonsblandingen ble
15 omrørt i 1 time ved RT. Råproduktet ble rensert ved hjelp av preparativ RP-HPLC under
anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler, og de
sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsene som en
isomerblanding 1,6:1.

MS (ES) $C_{25}H_{33}FN_4O_4$ krever: 472, funnet: 473 (M + H)⁺.

20 Trinn 5

4-{5-[(5-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-
diazepan-1-iumtrifluoracetat (F8) og

4-{5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-
diazepan-1-iumtrifluoracetat (F9)

25 Blandingene av F6 og F7 ble løst i en løsning av TFA:CH₂Cl₂ (1:2, 2,1 ml), og
den resulterende løsning ble omrørt i 1 time ved RT. Løsemidlet ble konsentrert, og resten
ble løst i MeCN:H₂O, det ble nedfrost og så lyofilisert. Tittelforbindelsene ble erholdt som en
blanding (F8:F9-forhold: 0,42/0,58).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70-12,67 (1 H, m), 8,86 (2 H, s), 7,36-
30 7,21 (3 H, m), 3,95 (2 H, s), 3,90-3,55 (2 H, m), 3,54-3,04 (6 H, m), 2,45-2,40 (2 H, m),
2,02 (3 H, s), 1,99 (2 H, s), 1,02-0,92 (1,7 H, m, hovedprodukt), 0,91-0,81 (1,3 H, m, bi-
produkt).

MS (ES) $C_{20}H_{26}FN_4O_2$ krever: 372, funnet: 373 (M + H)⁺.

35 Eksempel 7

4-{2-fluor-5-[(5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-
1-iumtrifluoracetat (G3)

Trinn 15-[(6-klor-5-isopropylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (G1)

Til en iskald løsning av 5-(cyanometyl)-2-fluorbenzonitril (1 ekv.) og 3,6-diklor-4-isopropylpyridazin (1,3 ekv.) (referanse: Org. Prep. + Proc. Int., 1988, 20, 117, og US 4 628 088, 1986) i THF (38 ml, 0,1 M) ble det porsjonsvis tilsatt NaH (1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 15 minutter og så varmet opp til RT og omrørt i 2 timer. Reaksjonen ble stanset med en mettet, vandig løsning av NaHCO₃, og det ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av silikagelkromatografi under eluering med petroleter:EtOAc (8:2), hvorved man fikk tittelforbindelsen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80-7,79 (2 H, m), 7,49 (1 H, s), 7,31-7,29 (1 H, m), 5,63 (1 H, s), 3,34-3,28 (1 H, m), 1,36-1,29 (6 H, m).

MS (ES) C₁₆H₁₂ClFN₄ krever: 314/316, funnet: 315/317 (M + H)⁺.

Trinn 22-fluor-5-[(5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzosyre (G2)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, A3.

MS (ES) C₁₅H₁₅FN₂O₃ krever: 290, funnet: 291 (M + H)⁺.

Trinn 34-{2-fluor-5-[(5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (G3)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, trinnene 4 + 5.

Tittelforbindelsen ble erholdt som gult pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,76 (1 H, s), 8,74 (2 H, br. s), 7,45-7,28 (3 H, m), 7,19-7,17 (1 H, m), 3,94 (2 H, s), 3,86-3,73 (2 H, m), 3,55-3,18 (6 H, m), 3,02-3,00 (1 H, m), 2,07-1,90 (2 H, m), 1,15-1,12 (6 H, m).

MS (ES) C₂₀H₂₅FN₄O₂ krever: 372, funnet: 373 (M + H)⁺.

Eksempel 84-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (H2)Trinn 1Tert.-butyl-4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-karboksylat (H1)

Til en løsning av eksempel 14, N4 (1 ekv.) i DMA (3,7 ml, 0,4 M), ble det tilsatt HBTU (1,2 ekv.), tert.-butyl-1-homopiperazinkarboksylat (1,4 ekv.) og DIPEA (3 ekv.).

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved RT. Reaksjonen ble stanset med en mettet, vandig løsning av NaHCO_3 , og det ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H_2O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler, og de sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,69 (1 H, s), 7,31-7,07 (3 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 3,72-3,54 (3 H, m), 3,39-3,35 (4 H, m), 3,29-3,27 (1 H, m), 2,03 (6 H, br. s), 1,79-1,77 (1 H, m), 1,50-1,48 (1 H, m), 1,42 (7,7 H, s), 1,31 (2,3 H, s).

MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ krever: 458, funnet: 459 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Trinn 2

4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat (H2)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, trinn 5, og erholdt som et gult pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,73 (1 H, s), 8,11 (2 H, br. s), 7,36-7,26 (3 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,85-3,54 (2 H, m), 3,37-3,20 (6 H, m), 2,05-2,03 (7 H, m), 1,90-1,88 (1 H, m).

MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ krever: 358, funnet: 359 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Eksempel 9

1-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,2-dimetyl-1-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat (I2)

Trinn 1

4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-iumtrifluoracetat (I1)

Til en løsning av mellomprodukt eksempel 14, N4 (1 ekv.) i DMF (0,97 ml, 0,4 M), ble det tilsatt HBTU (1,2 ekv.) og DIPEA (5 ekv.). Etter 10 minutter ved RT ble tert.-butyl-1-piperazinkarboksylatet (1,2 ekv.) tilsatt, og reaksjonsløsningen ble omrørt over natten ved RT. Reaksjonen ble stanset med en mettet, vandig løsning av NaHCO_3 , og det ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fasen ble vasket én gang med 1 N HCl og saltløsning. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble løst i en løsning av TFA: CH_2Cl_2 (1:2, 3,4 ml), og den resulterende løsning ble omrørt i 1 time ved RT. Løsemidlet ble fjernet inntil tørrhet, og råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H_2O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne: Water X-Terra C18). Produktfraksjonene ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gule krystaller.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s), 8,92 (2 H, br. s), 7,32-7,30 (3 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,86-3,84 (2 H, m), 3,46-3,44 (2 H, m), 3,25-3,23 (2 H, m), 3,11-3,09 (2 H, m), 2,05 (3 H, s), 2,04 (3 H, s).

MS (ES) C₁₈H₂₁FN₄O₂ krever: 344, funnet: 345 (M + H)⁺.

5 Trinn 2

1-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,2-dimetyl-1-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat (I2)

N-BOC-N,2-dimetylalanin (3 ekv.), HATU (3 ekv.) og DIPEA (3 ekv.) ble løst i DMF (40 µl, 0,1 M). Etter 10 minutter ved RT ble det tilsatt en løsning av I1 og DIPEA (1,2 ekv.) i DMF (0,1 ml, 0,3 M). Reaksjonsløsningen ble omrørt over natten ved RT. Råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne: Water X-Terra C18).

Produktfraksjonene ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsene som hvitt pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1 H, s), 8,84-8,82 (2 H, m), 7,38-7,25 (3 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,71 (4 H, s), 3,59 (2 H, br. s), 3,31 (2 H, br. s), 2,06 (3 H, s), 2,04 (3 H, s), 1,58 (6 H, s).

MS (ES) C₂₃H₃₀FN₅O₄ krever: 443, funnet: 444 (M + H)⁺.

Eksempel 10

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat (J1)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 9. Eksempel 14, N4, ble koblet sammen med tert.-butyl-1,8-diazaspiro[4,5]dekan-1-karboksylatoksalsalt. Tittelforbindelsen ble beholdt som gult pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1 H, s), 8,73 (2 H, br. s), 7,36-7,22 (3 H, m), 4,15-4,11 (1 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,38-3,25 (5 H, m), 2,05-1,76 (14 H, m).

MS (ES) C₂₂H₂₇FN₄O₂ krever: 398, funnet: 399 (M + H)⁺.

Eksempel 11

8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-2-ium-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-metyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekan-bis(trifluoracetat) (K1)

Til en løsning av eksempel 11, J1 (1 ekv.) i MeOH (0,5 ml, 0,1 M), ble det tilsatt TEA (2,2 ekv.) inntil pH 6-7. Så ble formaldehydet (10 ekv., 37 % i H₂O), NaBH₃(CN) (8 ekv.) og NaOAc (2,8 ekv.) tilsatt. Reaksjonsløsningen ble omrørt over natten ved RT. Løsemidlet ble fjernet, og råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De sammen-slåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen. Hovedrotameren viste:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,72 (1 H, br. s), 9,63 (1 H, br. s), 7,36-7,24 (3 H, m), 4,63-4,60 (1 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,61 (1 H, br. s), 3,49-3,42 (1 H, m), 3,23-3,17 (2 H, m), 2,98-2,84 (1 H, m), 2,75-2,73 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 2,40-2,31 (1 H, m), 2,04 (6 H, s), 1,97-1,79 (4 H, m), 1,63-1,60 (1 H, m).

5 MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$ krever: 412, funnet: 413 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Eksempel 12

4-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-N,N-dimetyl-2-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzenaminiumtrifluoracetat (L3)

10

Trinn 1

2-(dimetylamino)-5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzonitril (L1)

En løsning av eksempel 14, N3 (1 ekv.), og dimetylaminn (4 ekv., 2 M i MeOH) i
15 tørt DMF (2,7 ml, 0,1 M) ble lukket inne i en mikrobølgeflaske. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til 180 °C, og det ble omrørt i 1,5 timer. Så ble løsningen avkjølt til RT, og løsemidlet ble fordampet under høyvakuum. Råproduktet ble rensset ved hjelp av SCX-kassett. Tittelforbindelsen ble vasket bort med en løsning av 2 M NH_3 i metanol, og det ble konsentrert under redusert trykk.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,67 (1 H, br. s), 7,45 (1 H, s), 7,33 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,90 (2 H, s), 2,97 (6 H, s), 2,05 (3 H, s), 2,03 (3 H, s).

MS (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ krever: 282, funnet: 283 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Trinn 2

2-(dimetylamino)-5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzosyre (L2)

L1 (1 ekv.) ble tatt opp i H_2O (0,4 ml, 0,7 M), og den resulterende suspensjon ble tilsatt en vandig løsning av 15 M NaOH (8 ekv.), og det ble varmet opp til
30 reflukstemperatur i 72 timer. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til RT og surgjort til pH 4 med 2 M HCl. Råproduktet ble rensset ved hjelp av SCX-kassett. Tittelproduktet ble vasket bort med en løsning av 2 M ammoniakk i metanol, og det ble konsentrert under redusert trykk.

MS (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ krever: 301, funnet: 302 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Trinn 3

4-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-N,N-dietyl-2-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzenaminiumtrifluoracetat (L3)

35

L2 (1 ekv.), TBTU (1,1 ekv.) og DIPEA (1 ekv.) ble løst i DMF (0,6 ml, 0,2 M), og løsningen ble omrørt i 10 minutter ved RT. Så ble det tilsatt en løsning av 3-(tri-

fluormetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-iumklorid (PCT internasjonal søknad WO 2005020929) (1,1 ekv.) og DIPEA (1,2 ekv.) i DMF (0,3 ml, 0,2 M).

Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved RT. Råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler (kolonne: Water X-Terra C18). De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som gult pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, br. s), 7,24-7,07 (3 H, m), 5,07-5,05 (1 H, m), 4,58 (1 H, br. s), 4,26-4,13 (3 H, m), 3,92 (2 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,5 (3 H, løsemiddeltopp), 2,03 (6 H, s).

MS (ES) C₂₂H₂₄F₃N₇O₅ krever: 475, funnet: 476 (M + H)⁺.

Eksempel 13

6-(4-isopropoksy-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat) (M3)

Trinn 1

5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-isopropoksybenzonitril (M1)

En løsning av natriumisopropoksid ble fremstilt ved å omsette natrium (2,5 ekv.) og tørr 2-propanol (3 ml, 0,03 M), og til dette ble det tilsatt en løsning av eksempel 14, N3 (1 ekv.), i tørr 2-propanol (2,4 ml, 0,02 M). Den resulterende løsning ble varmet opp til reflukstemperatur, og det ble omrørt i 5 timer. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til RT, og løsemidlet fordampet under høyvakuum. Råproduktet ble løst i EtOAc. Den organiske fasen ble vasket to ganger med vann, tørket (Na₂SO₄), og løsemidlet fordampet inntil tørrhet.

MS (ES) C₁₇H₁₉N₃O₂ krever: 297, funnet: 298 (M + H)⁺.

Trinn 2

5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-isopropoksybenzosyre (M2)

M1 (1 ekv.) ble tatt opp i H₂O (0,3 ml, 0,7 M), og til den resulterende suspensjon ble det tilsatt en vandig løsning av 15 M NaOH (8 ekv.), og det ble varmet opp til reflukstemperatur i 48 timer. Reaksjonsløsningen ble avkjølt til RT og surgjort til pH 4 med 2 M HCl. Råproduktet ble rensset ved hjelp av SAX-kassett. Tittelproduktet ble vasket bort med en løsning av 2 M HCl i metanol, og løsemidlet ble konsentrert under redusert trykk.

MS (ES) C₁₇H₂₀N₂O₄ krever: 316, funnet: 317 (M + H)⁺.

Trinn 3

6-(4-isopropoksy-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat) (M3)

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 12, trinn 3, og erholdt som et hvitt pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s), 7,26-7,24 (1 H, m), 7,13-7,05 (2 H, m), 5,23-5,19 (0,4 H, m), 4,93-4,88 (0,4 H, m), 4,65-4,63 (1,6 H, m), 4,54-4,25 (1,6 H, m), 4,16-4,10 (2 H, m), 3,93-3,87 (3 H, m), 2,05-2,03 (6 H, m), 1,26-1,21 (3 H, m), 1,00-0,92 (3 H, m).

MS (ES) C₂₃H₂₅F₃N₆O₃ krever: 490, funnet: 491 (M + H)⁺.

Eksempel 14

6-(4-fluor-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on

Trinn 1

5-[(6-klor-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)(cyano)metyl]-2-fluorbenzonitril (N1)

Fremgangsmåten fulgte den som er beskrevet i eksempel 1, trinn 1, ved å starte fra 3,6-diklor-4,5-dimetylpyridazinon (fremstilt i henhold til J. Org. Chem., 1955, 20, 707-13).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,05-7,96 (1 H, m), 7,95-7,82 (1 H, m), 7,70-7,61 (1 H, m), 6,48 (1 H, s), 2,41 (3 H, s), 2,29 (3 H, s).

MS (ES) C₁₅H₁₀ClFN₄ krever: 300, funnet: 301 (M + H)⁺.

Trinn 2

5-[(6-klor-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzonitril (N2)

Mellomprodukt N1 ble oppslemmet i en blanding av eddiksyre, konsentrert, vandig HCl og vann (1:1:2, 0,07 M). Suspensjonen ble omrørt, og det ble varmet opp ved reflux i 75 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT, og løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt mettet, vandig NaHCO₃, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til tørrhet. Resten ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel under eluering med PE-EtOAc (10-80 % EtOAc), hvorved man fikk tittelforbindelsen som et gult, fast stoff.

MS (ES) C₁₄H₁₁ClFN₃ krever: 275, funnet: 276 (M + H)⁺.

Trinn 3

5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzonitril (N3)

Til en løsning av mellomprodukt N2 i eddiksyre (0,16 M) ble det tilsatt NaOAc (2 ekv.), og blandingen ble omrørt og varmet opp til reflux i 1 time. Løsningen ble avkjølt til RT, og løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble oppslemmet i vann, og det ble tritureret inntil det ble oppnådd en fin suspensjon. Det faste materialet ble frafiltrert, vasket med vann, tørket ved hjelp av luftstrøm og så under høyvakuum.

MS (ES) $C_{14}H_{12}FN_3O$ krever: 257, funnet: 258 (M + H)⁺.

Trinn 4

5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzosyre (N4)

Til en suspensjon av mellomprodukt N3 i vann (0,35 M) ble det tilsatt NaOH (8 ekv.), og den resulterende blanding ble omrørt og varmet opp til 100 °C i 60 minutter. Blandingen ble avkjølt med et isbad og sakte surgjort til pH 2-3 med 6 N HCl. Den dannede lysegule utfelling ble frafiltrert, tørket under luft-strøm og så under høyvakuum.

MS (ES) $C_{14}H_{13}FN_2O_3$ krever: 276, funnet: 277 (M + H)⁺.

Trinn 5

6-(4-fluor-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on (N5)

Mellomprodukt N4 (1 ekv.), TBTU (2 ekv.) og DIPEA (1,1 ekv.) ble løst i DMF (1,1 ml, 0,2 M), og løsningen ble omrørt i 10 minutter ved RT. Så ble en løsning av 3-(trifluormetyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-iumklorid (PCT internasjonal søknad WO 2005020929) (2,2 ekv.) og DIPEA (1,2 ekv.) i DMF (1,4 ml, 0,2 M) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc, og det ble vasket to ganger med saltløsning. Den organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved hjelp av preparativ RP-HPLC under anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. Produktfraksjonene ble lyofilisert, og det resulterende trifluoreddiksyresalt ble fordelt mellom EtOAc og en mettet, vandig løsning av NaHCO₃. Den organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄), og løsemidlet fordampet inntil tørrhet. Tittelforbindelsen ble erholdt som hvitt pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1 H, s), 7,42-7,31 (3 H, m), 5,09 (1 H, br. s), 4,75 (1 H, br. s), 4,28 (1 H, br. s), 4,16 (2 H, br. s), 4,01 (2 H, s), 3,78-3,76 (1 H, m), 2,05-2,03 (6 H, m).

MS (ES) $C_{20}H_{18}F_4N_6O_2$ krever: 450, funnet: 451 (M + H)⁺.

Eksempel 15

6-(4-fluor-3-{[4-(2-metylprolyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on

En blanding av 1-(tert.-butoksykarbonyl)-2-metylprolin (1 ekv.), TEA (2 ekv.), PyBOP (1 ekv.) og 6-[4-fluor-3-(piperazin-1-ylkarbonyl)benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on (I1) i tørt DMF (0,1 M) ble varmet opp ved 60 °C med mikrobølgebestråling i 2 timer. Produktet ble isolert ved hjelp av preparativ HPLC. Etter lyofilisering av de sammenslåtte produktfraksjoner ble resten løst i 10 % TFA/DCM, og løsningen ble varmet opp til 45 °C i 1

time. Resten beholdt etter løsemiddelfordamping ble rensset videre ved hjelp av SCX-kassett. Lyofilisering fra vann/MeCN ga tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,67 (1 H, s), 7,38-7,13 (3 H, m), 3,96 (2 H, s), 3,8-3,5 (5 H, m), 3,3 (1 H under vannsignal), 3,26-3,13 (2 H, m), 2,92-2,78 (1 H, m), 2,76-2,58 (1 H, m), 2,34-2,15 (1 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,00 (3 H, s), 1,75-1,46 (3 H, m), 1,26 (3 H, s).

MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$ krever: 455, funnet: 456 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Eksempel 16

6-[4-fluor-3-(4-metyl-2,5-dioksoimidazolidin-1-yl)benzyl]-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat

Trinn 1

Tert.-butyl-5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorfenyl}karbamat (O1)

Til en blanding av eksempel 14, N4, i tert.-BuOH:toluen (1:1, 0,171 M) ble det tilsatt difenylfosforylazid (2,2 ekv.) og Et_3N (2,2 ekv.). Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved reflux inntil utgangsmaterialet var forbrukt, og så ble flyktige stoffer fjernet under redusert trykk. Den resulterende rest ble fordelt mellom DCM og mettet, vandig NaHCO_3 ; den organiske fasen ble fraskilt, tørket (Na_2SO_4) og filtrert. Fordamping av løsemidlet ga gul olje (O1) som ble brukt som sådan i neste trinn uten rensing.

MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ krever: 347, funnet: 348 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Trinn 2

6-(3-{[N-(etoksykarbonyl)alanyl]amino}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat (O2)

O1 ble løst i DCM:TFA (1:1, 0,17 M), og blandingen ble omrørt ved RT i 1 time, og så ble flyktige stoffer fjernet under høyvakuum. Den resulterende olje og DIPEA (2,35 ekv.) ble tilsatt til en omrørt løsning av N-(etoksykarbonyl)alanin (1,35 ekv.), TBTU (1,35 ekv.) og DIPEA (1,35 ekv.) i tørt DMF (0,3 M). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager og så fortynnet med DCM og vasket med vann. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Produktet ble isolert ved hjelp av preparativ HPLC under anvendelse av MeCN/vann (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (O2) som et hvitt, dunet pulver.

MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$ krever: 390, funnet: 391 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,65 (1 H, s), 9,61 (1 H, s), 7,76-7,65 (1 H, m), 7,45-7,30 (2 H, m), 7,23-7,10 (1 H, m), 7,01-6,90 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,98 (2 H,

q, J = 6,9 Hz), 3,90 (2 H, s), 2,03-1,96 (6 H, m), 1,30-1,23 (3 H, m), 1,16 (3 H, t, J = 6,6 Hz).

Trinn 3

5 6-[4-fluor-3-(4-metyl-2,5-dioksoimidazolidin-1-yl)benzyl]-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat (O3)

Til en løsning av O2 i DMF (0,1 M) ble det tilsatt DMAP (3 ekv.), og blandingen ble varmet opp i en mikrobølgeovn ved 180 °C i 2 timer. Produktet ble isolert ved hjelp av rensing med preparativ RP-HPLC ved å anvende H₂O (+ 0,1 % TFA) og MeCN (+ 0,1 % TFA) som elueringsmidler. De ønskede fraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk den ønskede forbindelse.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 7,35-7,28 (2 H, m), 7,25-7,18 (1 H, m), 4,36-4,26 (1 H, m), 3,97 (2 H, s), 2,06-1,97 (6 H, m), 1,38-1,31 (3 H, m).

15 MS (ES) C₁₇H₁₈FN₄O₃ krever: 344, funnet: 345 (M + H)⁺.

Eksempel 17

20 6-(3-{[3-[1-(dimetylamino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat

Trinn 1

Metyl-N-(tert.-butoksykarbonyl)-2-metylalaninat (P1)

Til en løsning av Boc-α-metylalanin i DMF (0,4 M) ble det tilsatt K₂CO₃ (1 ekv.) og MeI (1,2 ekv.). Blandingen ble omrørt ved RT i 6 timer og så fortynnet med EtOAc, det ble vasket med vann og mettet, vandig NaHCO₃. Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et gult, fast stoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,20 (1 H, br. s), 3,58 (3 H, s), 1,40-1,27 (15 H, m).

30 MS (ES) C₁₀H₁₉NO₄ krever: 217, funnet: 240 (M + Na)⁺.

Trinn 2

Tert.-butyl-(2-hydrazino-1,1-dimetyl-2-oksoetyl)karbamat (P2)

Til en løsning av P1 i 2-propanol (0,56 M) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (10 ekv.), og blandingen ble omrørt over natten ved 90 °C. Flyktige stoffer ble fjernet under høyvakuum, og det erholdte urensede produkt ble brukt som sådant i neste trinn.

MS (ES) C₉H₁₉N₃O₃ krever: 217, funnet: 240 (M + Na)⁺.

Trinn 3Benzyl-5-(2-{2-[(tert.-butoksykarbonyl)amino]-2-metylpropanoyl}hydrazino)-3,6-dihydropyrazin-1(2H)-karboksylat (P3)

I mellomtiden ble $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (1 ekv.) tilsatt til en løsning av benzyl-3-oksopiperazin-1-karboksylat (1 ekv.) i DCM (0,85 M), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 48 timer. P2 oppslemmet i DCM ble så tilsatt, og omrøring ble fortsatt i ytterligere 3 dager. Blandingen ble fortynnet med DCM, og det ble vasket med 1 N NaOH-løsning. Det organiske laget ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som transparent olje som ble brukt som sådan i neste trinn.

MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ krever: 433, funnet: 434 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Trinn 47-[(benzyloksy)karbonyl]-3-{1-[(tert.-butoksykarbonyl)amino]-1-metyletyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat (P4)

En løsning av P3 i n-BuOH ble kokt under tilbakeløpskjøling i 15 minutter. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk, og det resulterende urensede stoff ble rensed ved hjelp av Biotage-system under eluering med en gradient av 0-15 % MeOH/DCM, og så på nytt rensed ved hjelp av preparativ RP-HPLC ved å anvende H_2O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som transparent olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,55 (1 H, br. s), 7,44-7,29 (5 H, m), 5,14 (2 H, br. s), 4,81 (2 H, br. s), 4,08-3,97 (2 H, m), 3,90-3,77 (2 H, m), 1,55 (6 H, br. s), 1,30 (9 H, m).

MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ krever: 415, funnet: 416 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Trinn 5Benzyl-3-[1-(dimetylamino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-karboksylat (P5)

P4 ble løst i DCM:TFA (1:1, 0,105 M), og blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer. Flyktige stoffer ble fjernet under høyvakuum, resten ble løst i MeOH (0,1 M), og så ble TEA (3 ekv.) tilsatt inntil pH = 7. Formaldehyd (37 % vandig løsning, 10 ekv.), $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (3 ekv.) og AcOH (4 ekv.) ble tilsatt til blandingen, og den ble omrørt ved RT i 2 timer. Flyktige stoffer ble fordampet, og det resulterende råprodukt ble rensed på SCX-kassett, idet det ønskede produkt ble eluert med NH_3/MeOH -løsning. Etter fordamping av løsemidlet ble den transparente olje brukt som sådan i neste trinn.

MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ krever: 343, funnet: 344 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Trinn 6N,N-dimetyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)propan-2-amin (P6)

En blanding av P5 (0,12 mmol) og Pd/C (10 %, 22 mg) i MeOH (0,2 M) ble omrørt under H₂-atmosfære over natten. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsemidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved man fikk en urensset olje som ble brukt som sådan i neste trinn.

MS (ES) C₁₀H₁₉N₅ krever: 209, funnet: 210 (M + H)⁺.

Trinn 7

6-(3-{[3-[1-(dimetylamino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat (P7)

Til en løsning av eksempel 14, N4, og DIPEA (1,3 ekv.) i DMF (0,3 M) ble det tilsatt TBTU (1,3 ekv.). Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 40 minutter, og så ble P6 (1 ekv.) tilsatt. Omrøring ble fortsatt i 1 time, og produktet ble isolert ved rensing ved hjelp av preparativ RP-HPLC ved å anvende H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De sammenslåtte produktfraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt pulver.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,67 (1 H, s), 10,12 (1 H, br. s), 7,43-7,36 (1 H, m), 7,35-7,23 (2 H, m), 4,99 (1 H, br. s), 4,66 (1 H, br. s), 4,29 (1 H, br. s), 3,98 (2 H, s), 4,20-3,63 (3 H, delvis under vannsignal), 2,80-2,69 (6 H, m), 2,04-1,97 (6 H, m), 1,78-1,66 (6 H, m).

MS (ES) C₂₄H₃₁N₇O₂ krever: 467, funnet: 468 (M + H)⁺.

Eksempel 18

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylazetidiniumtrifluoracetat (Q2)

Trinn 1

Tert.-butyl-(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylazetidin-1-karboksylat (Q1)

En løsning av (2R)-1-(tert.-butoksykarbonyl)-2-metylazetidin-2-karboksylsyre (1,5 ekv.) og HATU (1,5 ekv.) i tørt DMF (0,1 M) ble omrørt ved RT i 30 minutter. Så ble eksempel 14, N4 (1,0 ekv.), og DIPEA (1,5 ekv.) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40 °C i 48 timer, så fortynnet med EtOAc, det ble vasket sekvensvis med mettet, vandig NaHCO₃-løsning, 1 N HCl-løsning og saltløsning. Den resulterende løsning ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som ble brukt i neste trinn uten videre rensing.

MS (ES) C₂₈H₃₆N₅O₅ krever: 541, funnet: 542 (M + H)⁺.

Trinn 2

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylazetidiniumtrifluoracetat (Q2)

(Q1) ble løst i DCM/TFA-løsning (9/1, 0,06 M), og det ble omrørt i 18 timer ved RT. Løsemidlet ble fordampet under redusert trykk, og råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC ved å anvende H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De ønskede fraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (Q2) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ: 12,67 (1 H, s), 9,16 (1 H, br. s), 8,91 (1 H, br. s), 7,35-7,17 (3 H, m), 4,07-3,91 (3 H, m), 3,8-3,15 (9 H, m), 2,92-2,73 (1 H, m), 2,60-2,25 (1 H, m overlappet med DMSO-signalet), 2,00 (3 H, s), 1,99 (3 H, s), 1,77 (1,5 H, s), 1,72 (1,5 H, s).

MS (ES) C₂₅H₂₉F₃N₅O₅ krever: 441, funnet: 442 (M + H)⁺.

Eksempel 19

6-{4-fluor-3-[(4-{[1-(isobutylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat (R2)

Trinn 1

6-[3-({4-[(1-aminosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluorbenzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on (R1)

Den ønskede forbindelse ble fremstilt ved å følge den generelle fremgangsmåten rapportert i eksempel 18, trinnene 1 og 2, under anvendelse av 1-[(tert.-butoksykarbonyl)amino]syklopentankarboksylsyre og eksempel 14, N4, som utgangsmaterialer. I tillegg ble HOBT (1,3 ekv.) tilsatt i trinn 1. Produktet ble erholdt som et gult, fast stoff etter rensing med en SCX-kassett.

MS (ES⁺) C₂₄H₃₀FN₅O₃ krever: 455, funnet: 456 (M + H)⁺.

Trinn 2

6-{4-fluor-3-[(4-{[1-(isobutylamino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat (R2)

R1 (1,0 ekv.) og 2-metylpropanal (1,0 ekv.) i tørr metanol (0,04 M) ble omrørt ved RT i 2 timer, NaBH₃(CN) (1,0 ekv.) ble tilsatt, og det ble omrørt ved RT i 1 time. Så ble vann tilsatt, og den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄), filtrert, og løsemidler ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved hjelp av preparativ RP-HPLC ved å anvende H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler. De ønskede fraksjoner ble lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen (CSF2) som et hvitt, fast stoff.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ: 12,66 (1 H, s), 8,40 (2 H, bs), 7,35-7,16 (3 H, m), 3,95 (2 H, s), 3,72-3,40 (6 H, m), 3,28 (2 H, m), 2,68 (2 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,13 (4 H, m), 2,08 (3 H, s), 1,98 (3 H, s), 1,88 (4 H, m), 0,96 (6 H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ES) C₂₈H₃₈FN₅O₃ krever: 511, funnet: 512 (M + H)⁺.

5

De følgende eksempler ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i eksemplene ovenfor.

Eksempel	Navn	MWt	[M+H] ⁺	Fremgangs- måte ifølge eksempel
20	2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidin-1-iumtrifluoracetat	436	437	5
21	4-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)pyridiniumtrifluoracetat	420	421	5
22	2-{[(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)oksy]metyl}pyridiniumtrifluoracetat	450	451	5
23	2-{[(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-3-yl)oksy]metyl}pyridiniumtrifluoracetat	450	451	5
24	2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-5-metoksypyridiniumtrifluoracetat	451	452	5
25	2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-4-metoksypyridiniumtrifluoracetat	451	452	5

26	4-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}pyrrolidin-3-yl)pyridiniumtrifluoracetat	406	407	5
27	1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-3-yl)-N,N-dimetylmetanaminiumtrifluoracetat	400	401	5
28	4-etyl-6-[4-fluor-3-(1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-ylkarbonyl)benzyl]pyridazin-3(2H)-on	447	448	5
29	1-[2-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)etyl]-1H-pyrazol-2-iumtrifluoracetat	437	438	5
30	5-klor-2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-pyridiniumtrifluoracetat	455/ 457	456/ 458	5
31	2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-6-metoksypyridiniumtrifluoracetat	451	452	5
32	3-benzyl-7-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	471	472	5
33	2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-3,6-dimetylpyrazin-1-iumtrifluoracetat	450	451	5
34	4-etyl-6-{4-fluor-3-[(3-fenyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)karbonyl]benzyl}-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	457	458	5

35	4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(3-metoksybenzyl)piperazin-1-iumtrifluoracetat	464	465	5
36	2-(1-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliniumtrifluoracetat	474	475	5
37	4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-iumtrifluoracetat	344	345	6
38	4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenylpiperazin-1-iumtrifluoracetat	420	421	6
39	3-benzyl-4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-iumtrifluoracetat	434	435	6
40	4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2-(pyridinium-3-ylmetyl)piperazin-1-ium-bis(trifluoracetat)	435	436	6
41	6-(3-{[4-(syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	454	455	5
42	6-(3-{[4-(syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4-etylpyridazin-3(2H)-on	454	455	5
43	4-{5-[(4,5-dietyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat	386	387	8

44	4-{2-fluor-5-[(5-isopropyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-1-iumtrifluoracetat	386	387	6
45	4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-iumtrifluoracetat	344	345	9
46	6-{4-fluor-3-[(4-propionylpiperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	400	401	9
47	6-(3-{[4-(difluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	422	423	9
48	6-(4-fluor-3-{[4-(3,3,3-trifluorpropanoyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	454	455	9
49	6-{4-fluor-3-[(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	414	415	9
50	2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-pyridiniumtrifluoracetat	449	450	9
51	6-(4-fluor-3-{[4-(tetrahydrofuran-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	442	443	9

52	1-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N,2-trimetyl-1-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat	457	458	9
53	6-(4-fluor-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropanoyl)piperazin-1-yl]-karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	490	491	3
54	6-(4-fluor-3-{[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	441	442	3
55	6-(4-fluor-3-{[4-(trifluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	440	441	3
56	1-(1-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)piperidiniumtrifluoracetat	426	427	5
57	1-(1-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)pyrrolidiniumtrifluoracetat	412	413	5
58	4-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)kinazolin-1-iumtrifluoracetat	472	473	5
59	2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyrimidin-1-iumtrifluoracetat	422	423	5

60	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(3-metylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine-1,4-dium-bis(trifluoracetat)	472	473	5
61	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	526	527	5
62	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[(4-fluorfenoksy)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-iumtrifluoracetat	506	507	5
63	3-cyano-2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyridiniumtrifluoracetat	446	447	5
64	3-(3,5-difluorfenyl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	494	495	5
65	3-[(dimetylammonio)metyl]-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium-bis(trifluoracetat)	439	440	5

66	(7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)-N,N-dimetylmetan-aminiumtrifluoracetat	439	440	14
67	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo- [4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	448	449	14
68	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(pentafluoretyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	500	501	14
69	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-{[4-(trifluormetyl)-fenyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	541	542	14
70	2-[(4-{2-fluor-5-[(6-hydroksy-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpyrrolidiniumklorid	456	457	15
71	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyrazin-1-iumtrifluoracetat	458	459	14
72	3-(1,3-benzodioksol-5-yl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-iumtrifluoracetat	502	503	14

73	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]-pyrazin-1-iumtrifluoracetat	464	465	14
74	3-syklopropyl-6-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo-[3,4-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat	421	422	14
75	6-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo-[3,4-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat	449	450	14
76	5-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluormetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-2-iumtrifluoracetat	449	450	14
77	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-pyridinium-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazin-2-ium-bis-(trifluoracetat)	459	460	14
78	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonantrifluoracetat	384	385	10
79	1-[(1-{3-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}azetidín-3-yl)metyl]-pyrrolidiniumtrifluoracetat	398	399	14
80	1-(1-{3-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-3,3-difluorazetidiniumtrifluor-acetat	434	435	14

81	5-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-3-iumtrifluoracetat	464	465	14
82	1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-n-metylsyklopentan-aminiumtrifluoracetat	469	470	18
83	7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-metyl-7-aza-1-azoniaspiro[3,5]nonantrifluoracetat	398	399	11
84	6-(4-metoksy-3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	462	463	13
85	8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat	398	399	10
86	2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-propylpyrrolidiniumtrifluoracetat	483	484	18
87	8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2-metyl-8-aza-2-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat	412	413	11
88	3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-piperidiniumtrifluoracetat	455	456	18

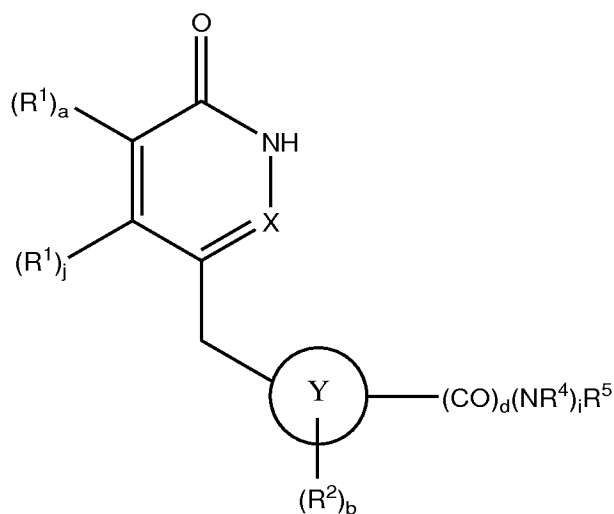
89	3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metyl piperidiniumtrifluoracetat	469	470	18
90	1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-N,N-dimetylsyklopropanaminiumtrifluoracetat	455	456	18
91	3-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N-dimetyl-3-oksopropan-1-aminiumtrifluoracetat	443	444	18
92	2-benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat	531	532	18
93	4,5-dimetyl-6-(3-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-benzyl)pyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	432	433	14
94	6-[3-(1,8-diazaspiro[4,5]dek-8-ylkarbonyl)-4-fluorbenzyl]-4-etyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium-trifluoracetat	398	399	10
95	3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat	441	442	18
96	1-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-N-metylsyklopropanaminiumtrifluoracetat	441	442	18

97	3-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metylpyrrolidiniumtrifluoracetat	455	456	18
98	3-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-1,1,1-trifluor-N,N-dimetyl-3-oksopropan-2-aminiumtrifluoracetat	497	498	18
99	2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpiiperidiniumtrifluoracetat	469	470	18
100	Benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpiiperidin-1-karboksylat	603	604	18
101	4-etyl-6-(4-fluor-3-{[1-(2,2,2-trifluoretyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on	464	465	14
102	4-etyl-6-{4-fluor-3-[(1-metyl-1,8-diazaspiro[4,5]dek-8-yl)karbonyl]benzyl}-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-iumtrifluoracetat	412	413	11
103	(2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]pyrrolidiniumtrifluoracetat	455	456	18
104	8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-etyl-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat	426	427	11

105	1-(syklopropylmetyl)-8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4,5]dekantrifluoracetat	452	453	11
106	6-[3-({4-[(1-anilinosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluorbenzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	531	532	5
107	6-[3-({4-[(1-aminosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluorbenzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on	455	456	19
108	6-{3-[(4-{[1-(benzylamino)-syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-4-fluorbenzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	545	456	19
109	6-(3-{[4-({1-[(syklopropylmetyl)-amino]syklopentyl}-karbonyl)-piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	509	510	19
110	6-[4-fluor-3-({4-[2-(4-fluorbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	549	550	18
111	6-[4-fluor-3-({4-[2-(4-metylbenzyl)prolyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	545	546	18
112	6-[4-fluor-3-({4-[2-(1-naftylmetyl)prolyl]piperazin-1-yl}-karbonyl)-benzyl]-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	581	582	18
113	6-(3-{[4-(2-etylprolyl)piperazin-1-yl]-karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on-trifluoracetat	469	470	18

Patentkrav

1. Forbindelse med formel V:



(V)

5

hvor:

summen av a og j er 1 eller 2;

b er 0, 1, 2 eller 3;

d er 0 eller 1;

10

i er 0 eller 1;

X er N eller CH;

Z er C eller SO;

hver R¹ er uavhengig C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen eller cyano;

hver R² er uavhengig hydroksy, halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-

15

alkyl, C₁₋₆-alkoksy, halo-C₁₋₆-alkoksy eller NR^aR^b;

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;

R⁵ er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom; en 5-

eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom; eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet,

20

heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶;

hver A er uavhengig en direkte binding, O, C=O, (C=O)NR⁷, NR⁷(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR⁷, NR⁷ eller S(O)_r;

25

hver q er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4;

r er 0, 1 eller 2;

hver R^6 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, halo- C_{1-6} -alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C_{3-10} -sykloalkyl; C_{6-10} -aryl; C_{6-10} -aryloksy; en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom; en 5-, 6- eller 7-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre atomer uavhengig valgt blant N, O og S; en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S; en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre nitrogenatomer; eller en 7-10-leddet, umettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra R^8 ;

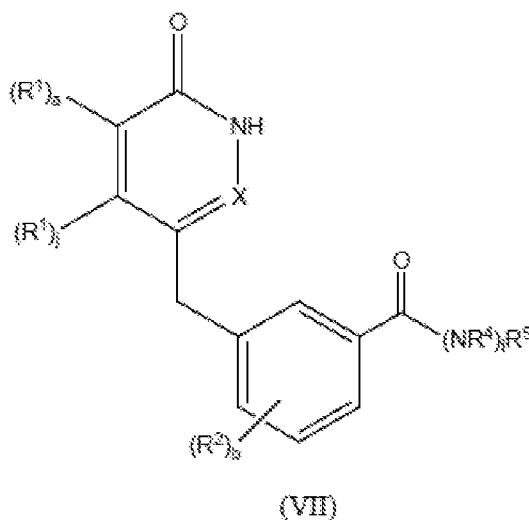
R^7 er hydrogen eller R^6 ;

hver R^8 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, C_{2-10} -alkenyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkoksy, $-O(C=O)C_{1-6}$ -alkyl, $-(C=O)OC_{1-6}$ -alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C_{3-10} -sykloalkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkoksykarbonyl, C_{6-10} -aryl, en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S, eller en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre nitrogenatomer; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt blant halogen, C_{1-6} -alkyl og halo- C_{1-6} -alkyl;

hver R^9 og R^{10} er uavhengig hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl eller halo- C_{1-6} -alkyl;

hver R^a og R^b er uavhengig valgt blant hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -sykloalkyl, C_{3-10} -sykloalkyl, C_{3-10} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 med formel VII:



hvor:

summen av a og j er 1 eller 2;

b er 0, 1, 2 eller 3;

i er 0 eller 1;

X er N eller CH;

5 hver R^1 er uavhengig C1-6-alkyl, halo-C1-6-alkyl, halogen eller cyano;

hver R^2 er uavhengig hydroksy, halogen, cyano, nitro, C1-6-alkyl, halo-C1-6-alkyl, C1-6-alkoksy, halo-C1-6-alkoksy eller NR^aR^b ;

R^4 er hydrogen eller C1-6-alkyl;

10 R^5 er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $A-(CR^9R^{10})_qR^6$;

15 hver A er uavhengig en direkte binding, O, C=O, $(C=O)NR^7$, $NR^7(C=O)$, $(C=O)O$, $O(C=O)$, $(C=S)NR^7$, NR^7 eller $S(O)r$;

hver q er uavhengig 0, 1, 2, 3 eller 4;

r er 0, 1 eller 2;

20 hver R^6 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C1-6-alkyl, C2-10-alkenyl, halo-C1-6-alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C3-10-sykloalkyl; C6-10-aryl; C6-10-aryloksy; en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom; en 5-, 6- eller 7-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre atomer uavhengig valgt blant N, O og S; en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt
25 blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S; en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre nitrogenatomer; eller en 7-10-leddet, umettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra R^8 ;

30 R^7 er hydrogen eller R^6 ;

hver R^8 er uavhengig hydroksy, okso, cyano, halogen, nitro, C1-6-alkyl, C1-6-alkoksy, C2-10-alkenyl, halo-C1-6-alkyl, halo-C1-6-alkoksy, $-O(C=O)C_{1-6}$ -alkyl, $-(C=O)OC_{1-6}$ -alkyl, NR^aR^b eller en ring som er C3-10-sykloalkyl, C6-10-aryl-C1-6-alkyl, C6-10-aryl-C1-6-alkoksykarbonyl, C6-10-aryl, en 5-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to, tre

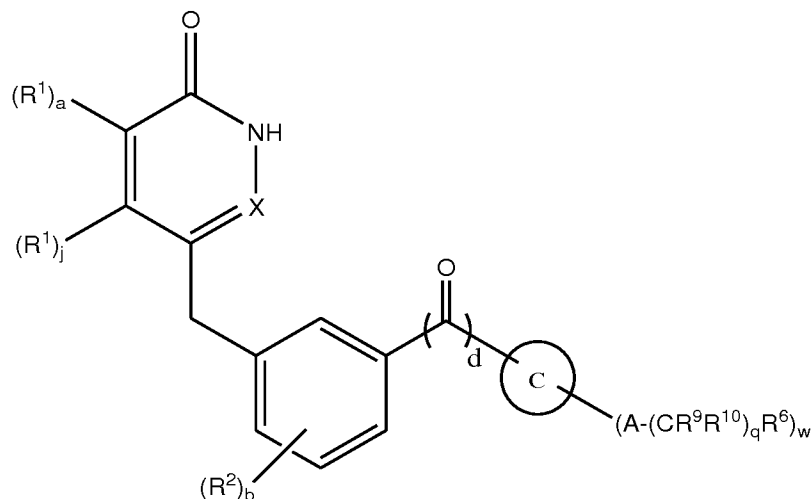
eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S, hvorav ikke mer enn ett heteroatom er O eller S, eller en 6-leddet, heteroaromatisk ring som inneholder ett, to eller tre nitrogenatomer; hvor hvilken som helst av ringene eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt blant halogen, C₁₋₆-alkyl eller halo C₁₋₆-alkyl;

5 hver R⁹ og R¹⁰ er uavhengig hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl eller halo- C₁₋₆-alkyl;

hver R^a og R^b er uavhengig valgt blant hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

10 3. Forbindelse ifølge hvilket som helst av foregående krav, hvor i er 0.

4. Forbindelse ifølge krav 1 med formel IX:



(IX)

hvor:

15 C er en 4-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett N-atom, en 5- eller 6-leddet, mettet eller delvis mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to eller tre N-atomer og null eller ett O-atom, eller en 7-15-leddet, delvis mettet eller mettet, heterosyklisk ring som inneholder ett, to, tre eller fire heteroatomer uavhengig valgt blant N, O og S;

20 W er 0, 1, 2 eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor X er N.

25 6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor R² er fluor.

7. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

- 4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 4-{5-[(4-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 5 6-{3-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)karbonyl]-4-fluorbenzyl}-4-etylpiridazin-3(2H)-on;
4-Etyl-6-(4-fluor-3-{[3-(trifluorometyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on;
- 4-{5-[(5-Etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 10 4-{5-[(4-etyl-5-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 4-{2-Fluor-5-[(5-isopropyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 15 1-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)-N,2-dimetyl-1-oksopropan-2-aminium trifluoracetat;
- 8-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan trifluoracetat;
- 20 8-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-2-ium-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-metyl-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan bis(trifluoracetat);
- 4-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-N,N-dimetyl-2-{[3-(trifluormetyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]karbonyl}-benzenaminium trifluoracetat;
- 25 6-(4-Isopropoksy-3-{[3-(trifluorometyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 6-(4-Fluor-3-{[3-(trifluorometyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 6-(4-Fluor-3-{[4-(2-metylproyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 30 6-[4-Fluor-3-(4-metyl-2,5-dioksoimidazolidin-1-yl)benzyl]-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 6-(3-{[3-[1-(Dimetyl-amino)-1-metyletyl]-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 35 (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylazetidinium trifluoracetat;
- 6-{4-fluor-3-[(4-{[1-(isobutyl-amino)syklopentyl]karbonyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-

- yl)pyrimidin-1-ium trifluoracetat;
- 4-(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-pyridinium trifluoracetat;
- 2-{[(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-oksy]metyl}pyridinium trifluoracetat;
- 2-{[(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-3-yl)-oksy]metyl}pyridinium trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-5-metoksypyridinium trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-4-metoksypyridinium trifluoracetat;
- 4-(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}pyrrolidin-3-yl)-pyridinium trifluoracetat;
- 1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-3-yl)-N,N-dimetylmethanaminium trifluoracetat;
- 4-Etyl-6-[4-fluor-3-(1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]benzyl]-pyridazin-3(2H)-on;
- 1-[2-(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-etyl]-1H-pyrazol-2-ium trifluoracetat;
- 5-Klor-2-(4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyridinium trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-6-metoksypyridinium trifluoracetat;
- 3-Benzyl-7-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-3,6-dimetylpyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 4-Etyl-6-{4-fluor-3-[(3-fenyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)karbonyl]benzyl}-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(3-metoksybenzyl)-piperazin-1-ium trifluoracetat;
- 2-(1-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium trifluoracetat;
- 4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-ium trifluoracetat;
- 4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenylpiperazin-1-ium trifluoracetat;
- 3-Benzyl-4-{5-[(5-etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-ium trifluoracetat;

- 4-{5-[(5-Etyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2-(pyridinium-3-ylmetyl)piperazin-1-ium bis(trifluoracetat);
- 6-(3-{[4-(Syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 5 6-(3-{[4-(Syklopentylkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4-etylpyridazin-3(2H)-on;
- 4-{5-[(4,5-Dietyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 4-{2-Fluor-5-[(5-isopropyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetat;
- 10 4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-ium trifluoracetat;
- 6-{4-Fluor-3-[(4-propionylpiperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 6-(3-{[4-(Difluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 15 6-(4-Fluor-3-{[4-(3,3,3-trifluoropropanoyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 6-{4-Fluor-3-[(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)karbonyl]benzyl}-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 20 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyridinium trifluoracetat;
- 6-(4-Fluor-3-{[4-(tetrahydrofuran-2-yl-karbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on;
- 1-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N,2-trimetyl-1-oksopropan-2-aminium trifluoracetat;
- 25 6-(4-Fluor-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydro-pyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 6-(4-Fluor-3-{[4-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 30 6-(4-Fluor-3-{[4-(trifluoracetyl)piperazin-1-yl]karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 1-(1-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)piperidinium trifluoracetat;
- 1-(1-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperidin-4-yl)pyrrolidinium trifluoracetat;
- 35 4-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)quinazolin-1-ium trifluoracetat;
- 2-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)pyrimidin-1-ium trifluoracetat;

- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(3-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine-1,4-diium bis(trifluoracetat);
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[4-(trifluor-metyl)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 5 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-[(4-fluor-fenoksy)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium trifluoracetat;
- 3-Cyano-2-(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)pyridinium trifluoracetat;
- 3-(3,5-Difluorofenyl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluor-
10 benzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 3-[(Dimetylammonio)metyl]-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium bis-(trifluoracetat);
- (7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetra-
15 hydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)-N,N-dimetylmethanaminium trifluoracetat;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(penta-fluoretyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 20 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-{[4-(trifluor-metyl)fenyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 2-[(4-{2-Fluor-5-[(6-hydroksy-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)metyl]benzoyl}piperazin-1-yl)-karbonyl]-2-metylpyrrolidinium klorid;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-fenyl-5,6,7,8-
25 tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 3-(1,3-Benzodioksol-5-yl)-7-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(2-tienyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-ium trifluoracetat;
- 30 3-Syklopropyl-6-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-ium trifluoracetat;
- 6-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluor-metyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-ium trifluoracetat;
- 5-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-(trifluor-
35 metyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-ium trifluoracetat;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-3-pyridinium-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-2-ium bis(trifluoracetate);
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonan trifluoracetat;

- 1-[(1-{3-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}azetidin-3-yl)metyl]pyrrolidinium trifluoracetat;
- 1-(1-{3-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}piperidin-4-yl)-3,3-difluorazetidinium trifluoracetat;
- 5 5-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-(2,2,2-tri-fluoretyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-3-ium trifluoracetat;
- 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-n-metylsyklopentanaminium trifluoracetat;
- 7-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1- metyl-7-aza-
- 10 1-azoniaspiro[3.5]nonane trifluoracetat;
- 6-(4-Metoksy-3-{[3-(trifluorometyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-karbonyl}benzyl)-4,5-dimetyl-3-okso-2,3-dihydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 8-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decane trifluoracetat;
- 15 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-2-propylpyrrolidinium trifluoracetat;
- 8-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-2- metyl-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decane trifluoracetat;
- 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}piperazin-1-
- 20 yl)karbonyl]piperidinium trifluoracetat;
- 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metyl-piperidinium trifluoracetat;
- 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-N,N-dimetylsyklopropanaminium trifluoracetat;
- 25 3-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)-N,N-dimetyl-3-okso-propan-1-aminium trifluoracetat;
- 2-Benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidinium trifluoracetat;
- 4,5-Dimetyl-6-(3-{[3-(trifluorometyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-one trifluoracetat;
- 30 6-[3-(1,8-Diazaspiro[4.5]dec-8-ylkarbonyl)-4-fluorbenzyl]-4-etyl-3-okso-2,3-dihydro-pyridazin-1-ium trifluoracetat;
- 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}piperazin-1-yl)karbonyl]pyrrolidinium trifluoracetat;
- 35 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-N-metylsyklopropanaminium trifluoracetat;
- 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-piperazin-1-yl)karbonyl]-1-metylpyrrolidinium trifluoracetat;
- 3-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2- fluorbenzoyl}piperazin-

1-yl)-1,1,1-trifluor-N,N-dimetyl-3-oksopropan-2-aminium trifluoracetat;
 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-
 piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpiperidinium trifluoracetat;
 Benzyl-2-[(4-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-
 5 piperazin-1-yl)karbonyl]-2-metylpiperidin-1-karboksylat;
 4-Etyl-6-(4-fluor-3-{[1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5h- [1,2,3]triazolo[4,5-c]-
 pyridin-5-yl]karbonyl}benzyl)pyridazin-3(2H)-on;
 4-Etyl-6-{4-fluor-3-[(1-metyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)karbonyl]benzyl}-3-okso-2,3-di-
 hydropyridazin-1-ium trifluoracetat;
 10 (2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-
 piperazin-1-yl)-2-oksoetyl]pyrrolidinium trifluoracetat;
 8-{5-[(4,5-Dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluorbenzoyl}-1-etyl-8-aza-1-
 azoniaspiro[4.5]decan trifluoracetat;
 1-(Syklopropylmetyl)-8-{5-[(4,5-dimetyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl]-2-fluor-
 15 benzoyl}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decane trifluoracetat;
 6-[3-({4-[(1-Anilinosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluorbenzyl]-4,5-
 dimetylpyridazin-3(2H)-on;
 6-[3-({4-[(1-Aminosyklopentyl)karbonyl]piperazin-1-yl}karbonyl)-4-fluorbenzyl]-4,5-
 dimetylpyridazin-3(2H)-on;
 20 6-[3-({4-[(1-(Benzylamino)syklopentyl]karbonyl]piperazin-1-yl)karbonyl)-4- fluorbenzyl]-
 4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
 6-(3-{[4-({1-[(Syklopropylmetyl)amino]syklopentyl}karbonyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-
 fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
 6-[4-Fluor-3-({4-[2-(4-fluorbenzyl)proyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-dimetyl-
 25 pyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
 6-[4-Fluor-3-({4-[2-(4-metylbenzyl)proyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-dimetyl-
 pyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
 6-[4-Fluor-3-({4-[2-(1-naphthylmetyl)proyl]piperazin-1-yl}karbonyl)benzyl]-4,5-dimetyl-
 pyridazin-3(2H)-on trifluoracetat;
 30 6-(3-{[4-(2-Etylproyl)piperazin-1-yl]karbonyl}-4-fluorbenzyl)-4,5-dimetylpyridazin- 3(2H)-on
 trifluoracetat;
 og et farmasøytisk akseptabelt salt, frie baser eller tautomerer derav.

8. Farmasøytisk preparat som inneholder en forbindelse ifølge hvilket som helst
 35 av foregående krav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav sammen med
 en farmasøytisk akseptabel bærer.

9. Farmasøytisk kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav og et antikreftmiddel for samtidig, separat eller sekvensvis administrering.

5 10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav for anvendelse i terapi.

11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav for anvendelse ved behandling eller forebyggelse av
10 kreft, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, slag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, andre vaskulære sykdommer, diabetes mellitus, neurodegenerative sykdommer, retrovirusinfeksjoner, retinal skade, hudaldring eller UV-indusert hudskade.

15 12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller I tautomer derav for anvendelse som et kjemo- eller strålings-sensitiviserende middel for kreftbehandling.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, eller
20 et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav til fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av kreft, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, slag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, andre vaskulære sykdommerenn, diabetes mellitus, neurodegenerative sykdommer, retrovirusinfeksjoner, retinal skade, hudaldring eller UV-indusert hudskade.

25