



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336893

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20063196	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.23 PCT/US2004/43160
(22)	Inng.dag	2006.07.10	(85)	Videreføringsdag	2006.07.10
(24)	Løpedag	2004.12.23	(30)	Prioritet	2003.12.23, US, 60/532,182 2004.12.22, US, 11/017,947
(41)	Alm.tilgj	2006.09.20			
(45)	Meddelt	2015.11.23			
(73)	Innehaver	Cephalon Inc, P O Box 4011, US-PA19355 FRAZER, USA			
(72)	Oppfinner	Robert L Hudkins, 430 South Saddlebrook Circle, US-PA19425 CHESTER SPRINGS, USA Diane E Gingrich, 23 Southwind Avenue, US-PA19335 DOWNINGTOWN, USA Dandu R Reddy, 1321 Stonegate Drive, US-PA19335 DOWNINGTOWN, USA Ming Tao, 1704 Brittany Drive, US-PA19002 MAPLE GLEN, USA Theodore L Underiner, 20 Dobbs Lane, US-PA19355 MALVERN, USA Allison L Zulli, 1020 Washington Place, US-PA19087 WAYNE, USA Nadine C Becknell, 1537 Birdell Road, US-PA19320 COATESVILLE, USA James L Diebold, 3220 Hayes Road, US-PA19403 NORRISTOWN, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Nye fusjonerte pyrrolokarbazoler, deres anvendelse, samt farmasøytisk preparat omfattende de samme			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0228861 A WO 0230942 A WO 9611933 A WO 9807433 A WO 0047583 A WO 0217914 A ENGLER THOMAS A ET AL: "Novel, potent and selective cyclin D1/CDK4 inhibitors: Indolo(6,7-a)pyrrolo(3,4-c)carbazoles." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 14, 21 July 2003, pages 2261-2267			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår generelt utvalgte kondenserte pyrrolokarbazoler, omfattende farmasøytiske preparater derav og metoder for behandling av sykdommer med dem. Foreliggende oppfinnelse angår også mellomprodukter og prosesser for fremstilling av disse kondenserte pyrrolokarbazoler.

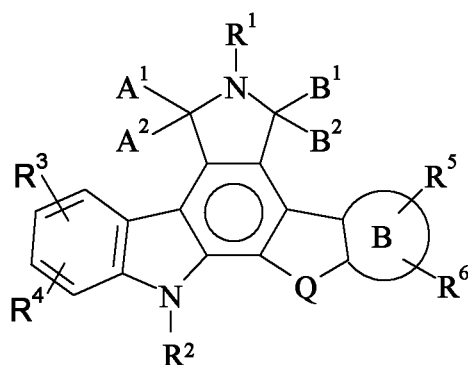
Foreliggende oppfinnelse angår generelt kondenserte pyrrolokarbazoler, deres farmasøytisk aksepterbare salter og deres anvendelse.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater.

Mellomprodukter og fremgangsmåter for fremstilling av disse nye forbindelser er også beskrevet.

Forskjellige syntetiske små organiske molekyler som er biologisk aktive og generelt kjent på området som "kondenserte pyrrolokarbazoler" er fremstilt (Se U.S. Patent nr. 5,475,110; 5,591,855; 5,594,009; 5,616,724; og 6,630,500). I tillegg beskriver U.S. Patent 5,705,511 kondenserte pyrrolokarbazol-forbindelser som har en rekke funksjonelle farmakologiske aktiviteter. De kondenserte pyrrolokarbazoler ble beskrevet for anvendelse på en rekke måter, omfattende: forbedring av funksjon og/eller overlevelse av celler av neuronal linje, enten alene eller i kombinasjon med neurotrofisk(e) faktor(er) og/eller indolokarbazoler; forsterkning av trofisk faktor-fremkalt aktivitet; hemning av proteinkinase C- ("PKC") aktivitet; hemning av tyrk tyrosinkinase-aktivitet; hemning av proliferasjon av en prostatakreftecelle-linje; hemning av de cellulære baner involvert i inflammasjonsprosessen; og forbedring av overlevelse av neuronale celler med risiko for å dø. Imidlertid er det fortsatt et behov for nye pyrrolokarbazol-derivater som har fordelaktige egenskaper.

Foreliggende oppfinnelse angår i ett aspekt kondenserte pyrrolokarbazol-forbindelser med formel II:



II

og stereoisomere former, blandinger av stereoisomere former eller farmasøytisk akseptable saltformer derav, hvor bestanddelene er definert nedenfor.

De kondenserte pyrrolokarbazoler ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes på en rekke måter, omfattende: for hemning av angiogenese; som antitumor-midler; for å

forbedre funksjon og/eller overlevelse av celler av neuronal linje, enten alene eller i kombinasjon med neurotrofisk(e) faktor(er) og/eller indolokarbazoler; for å forbedre trofisk faktor-fremkalt aktivitet; hemning av kinase-aktivitet, så som *trk* tyrosinkinase (“*trk*”), vaskulær endotel-vekstfaktor reseptor- (“VEGFR”) kinase, fortrinnsvis VEGFR1 og VEGFR2, blandet linje kinase (“MLK”), dual leucinglidelås-bærende kinase (“DLK”), blodplateavledet vekstfaktor reseptor-kinase (“PDGFR”), proteinkinase C (“PKC”), Tie-2 eller CDK-1, -2, -3, -4, -5, -6; for hemning av NGF-stimulert *trk*-fosforylering; for hemning av proliferasjon av en prostatakreftecelle-linje; for hemning av de cellulære baner involvert i inflammasjonsprosessen; og for forbedring av overlevelse av neuronale celler med risiko for å dø. I tillegg kan kondenserte pyrrolkarbazoler anvendes for hemning av c-met, c-kit og mutert Flt-3 inneholdende indre tandemduplikasjoner i juxtamembran-

10 domenet. På grunn av disse varierte aktiviteter, er de beskrevne forbindelser nyttige i en rekke oppsett, omfattende forskning og terapeutiske områder.

I andre utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse

15 anvendelige for behandling eller forhindring av angiogenese og angiogene lidelser så som kreft med faste tumorer, endometriose, retinopati, diabetisk retinopati, psoriasis, hemangioblastom, okulære lidelser eller makuladegenerasjon. I en annen utførelsesform er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling eller forhindring av neoplasi, revmatoid artritt, kronisk artritt, pulmonal fibrose, myelofibrose, unormal

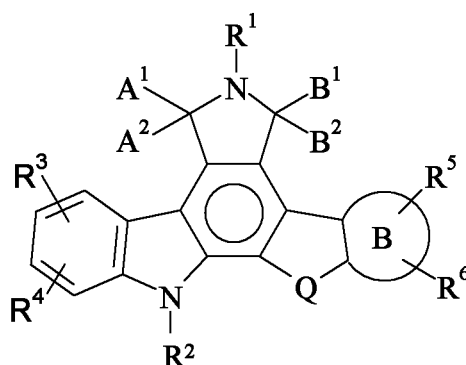
20 sårheling, aterosklerose eller restenose. I ytterligere utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling eller forhindring av neurodegenerative sykdommer og lidelser, så som Alzheimer’s sykdom, amyotrofisk lateralsklerose, Parkinson’s sykdom, slag, ischemi, Huntington’s sykdom, AIDS demens, epilepsi, multippel sklerose, perifer nevropati, kjemoterapi-fremkalt perifer nevropati,

25 AIDS-relatert perifer nevropati eller skader på hjerne eller ryggmarg. I ytterligere utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling eller forhindring av prostata-lidelser så som prostatakreft eller godartet prostata hyperplasi. I enda andre utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling eller forhindring av multippelt myelom og leukemier

30 omfattende, men ikke begrenset til, akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfocytisk leukemi og kronisk lymfocytisk leukemi.

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater som omfatter ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som har en struktur med formel II ifølge i krav 1:

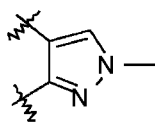


II

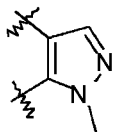
hvor ring B sammen med karbonatomene som den er tilknyttet, er valgt fra:

- (a) en fenylring hvor fra 1 til 3 karbonatomer kan være erstattet av nitrogenatomer; og
- (b) en 5-leddet aromatisk ring hvor fra 1 til 2 karbonatomer kan være erstattet av nitrogenatomer.

I ett aspekt omfattes forbindelser med formel II hvor B-ringen er fenylene eller ring B er pyrazolylen eller fortrinnsvis



eller



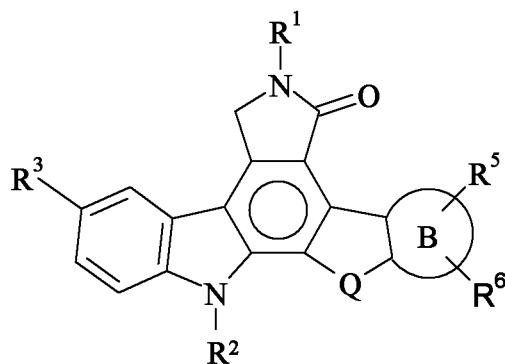
. Et annet aspekt omfatter de forbindelser hvor R¹ er valgt fra H, substituert C₁-C₈ alkyl og usubstituert C₁-C₈ alkyl. Ytterligere aspekter omfatter de forbindelser hvor R² er H, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert C₂-C₈ alkenyl, eventuelt substituert C₂-C₈ alkynyl eller eventuelt substituert C₃-C₁₀ cykloalkyl og fortrinnsvis hvor R² er H eller eventuelt substituert C₁-C₈ alkyl. Den foreliggende oppfinnelse omfatter de forbindelser hvor grupper A¹, A² er H, H; og B¹B² danner sammen =O. Oppfinnelsen omfatter forbindelser hvor Q er CH₂CH₂. Ytterligere aspekter ved foreliggende oppfinnelse omfatter hvilken som helst kombinasjon av de ovenfor foretrukne

4

substituent, så som for eksempel en forbindelse med formel II med de foretrukne grupper av grupper R^1 og R^2 ; eller R^1 og Q; eller R^1 , R^2 ; eller Q; etc.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfattes forbindelser som har en struktur med formel III:

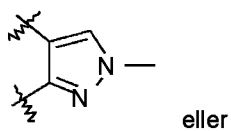
5



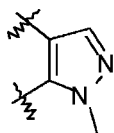
III

hvor fortrinnsvis ring B er fenylen eller ring B er pyrazolylen, fortrinnsvis

10



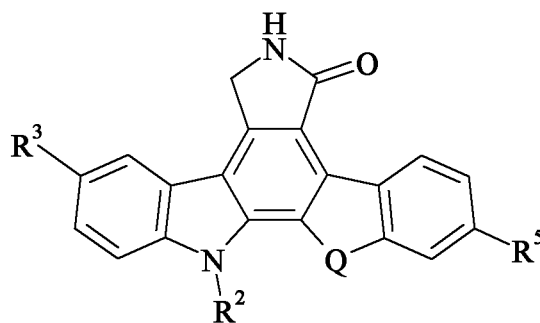
eller



og hvor R^1 er valgt fra H og eventuelt substituert C_1 -

C_8 alkyl;

og Formel IV:

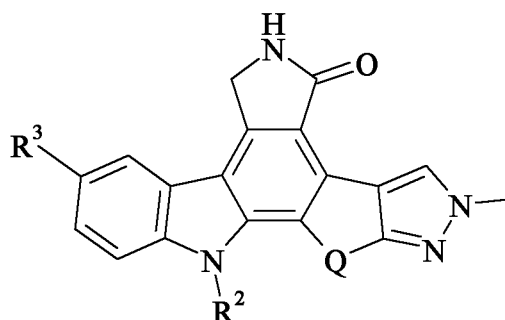


IV

15

5

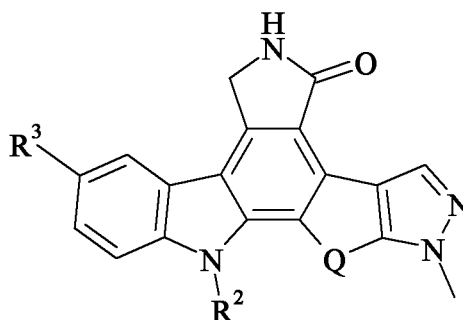
og Formel V:



V

;

5 og Formel VI:



VI

I visse aspekter ved foreliggende oppfinnelse er det omfattet forbindelser med
 formler III-VI hvor R^2 er H, eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl, eventuelt substituert C_2 - C_8
 10 alkenyl, eventuelt substituert C_2 - C_8 alkynyl eller eventuelt substituert C_3 - C_{10} cykloalkyl
 eller fortrinnsvis hvor R^2 er H eller eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl. Andre aspekter
 omfatter de forbindelser hvor Q er CH_2CH_2 . Ytterligere aspekter ved foreliggende
 oppfinnelse omfatter hvilken som helst kombinasjon av de ovenfor foretrukne substituerter
 for hver av formler III-VI.

15 De følgende avsnitt viser ytterligere aspekter ved oppfinnelsen for minst én av R^3 ,
 R^4 , R^5 og R^6 for forbindelser med formler II-VI og deres respektive foretrukne
 utførelsesformer beskrevet hittil.

1. OR^{13} ; spesielt de hvor R^{13} er eventuelt substituert C_3 - C_{10} cykloalkyl og spesielt de hvor C_3 - C_{10} cykloalkyl er en 5- eller 6-leddet ring.
2. $C(=O)R^{13}$; spesielt de hvor R^{13} er eventuelt substituert C_3 - C_{10} cykloalkyl og spesielt de hvor C_3 - C_{10} cykloalkyl er en 5- eller 6-leddet ring.
- 5 3. $(C_1-C_8 \text{ alkylen})OR^{13}$; spesielt de hvor R^{13} er eventuelt substituert C_3 - C_{10} cykloalkyl og spesielt de hvor C_3 - C_{10} cykloalkyl er en 5- eller 6-leddet ring.
4. $(CH_2)_pOR^{22}$; spesielt de hvor R^{22} er forgrenet C_1 - C_8 alkyl.
5. $O-(C_1-C_8 \text{ alkylen})-R^{27}$.
6. $OCH(CO_2R^{18})_2$; spesielt de hvor R^{18} er eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl.
- 10 7. $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$; spesielt de hvor R^{20} er eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl.
8. $C(=O)-(C_1-C_8 \text{ alkylen})-R^{25}$.
9. $NR^{11}R^{33}$; spesielt de hvor R^{33} er eventuelt substituert heteroaryl.
10. $(C_1-C_8 \text{ alkylen})-NR^{18}R^{19}$; spesielt de hvor R^{18} er H eller eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl.
- 15 11. $C(R^{12})=N-R^{18}$; spesielt de hvor R^{12} er C_1 - C_8 alkyl og de hvor R^{18} er eventuelt substituert hetero- C_3 - C_{10} -cykloalkyl.
12. $CH=N-OR^{13}$; spesielt de hvor R^{13} er eventuelt substituert hetero- C_3 - C_{10} -cykloalkyl.
13. $C(R^{12})=N-OR^{20}$; spesielt de hvor R^{12} og R^{30} er eventuelt substituert C_1 - C_8 alkyl.
- 20 14. $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$.
15. $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$.
16. $OC(=O)NR^{11}(C_1-C_8 \text{ alkylen})-R^{26}$; spesielt de hvor R^{26} er eventuelt substituert C_6 - C_{12} aryl eller eventuelt substituert hetero- C_5 - C_{10} -aryl.
- 25 17. $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$; spesielt de hvor R^{21} er eventuelt substituert hetero- C_5 - C_{10} -aryl.
18. $NR^{11}C(=O)OR^{23}$; spesielt de hvor R^{23} er eventuelt substituert C_6 - C_{12} aryl.
19. $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$.
20. $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$; spesielt de hvor R^{23} er eventuelt substituert C_6 - C_{12} aryl eller eventuelt substituert hetero- C_5 - C_{10} -aryl.
- 30 21. $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$; spesielt de hvor R^{23} er eventuelt substituert C_6 - C_{12} aryl.
22. $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$.

23. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{24}$, spesielt de hvor R^{24} er eventuelt substituert hetero- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl eller eventuelt substituert hetero- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -aryl.
24. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$.
- 5 25. substituert $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, hvor én av substituentene er en eventuelt substituert spiro $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkylgruppe.
26. eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl, spesielt eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-alkylen})\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl og eventuelt substituert $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl.
- 10 27. eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl, hvor hetero- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl ikke omfatter usubstituert N-morfolinyl, N-piperidyl eller N-tiomorfolinyl; spesielt eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl, eventuelt substituert hetero- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl og mer spesielt eventuelt substituert hetero- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkylgrupper med to
- 15 heteroatomer, eventuelt substituert tetrahydrofuranyl og eventuelt substituert tetrahydropyranyl.
28. $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, spesielt de hvor R^{32} er en fenylgruppe og hvor fenylgruppen eventuelt er substituert med én eller flere $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkoksygrupper og spesielt, med én eller flere metoksygrupper.

20 De foregående avsnitt kan kombineres for ytterligere å definere ytterligere foretrukne utførelsesformer av forbindelser med formler II-VI. For eksempel kan én slik kombinasjon for R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 omfatte OR^{13} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$, $\text{O-}(\text{alkylen})\text{-R}^{27}$, $\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}^{18})_2$, $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$ og $\text{C}(=\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{25}$.

25 En annen slik kombinasjon omfatter $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-R}^{18}$, $\text{CH}=\text{N-OR}^{13}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14\text{A}}\text{R}^{14\text{B}}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{26}$, $\text{OC}(=\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]\text{-R}^{21}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{S-R}^{18}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{24}$ og $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$.

30 En tredje slik kombinasjon omfatter OR^{13} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-R}^{18}$, $\text{CH}=\text{N-OR}^{13}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{26}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{24}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl og eventuelt substituert $\text{-(C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkyl.

En fjerde slik kombinasjon omfatter OR^{13} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$, $\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}^{18})_2$, $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{CH}=\text{N-OR}^{13}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{26}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{24}$, substituert $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, hvor $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl er substituert med minst en spiro- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkylgruppe, eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$ og eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$.

En femte slik kombinasjon omfatter $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-R}^{18}$, $\text{CH}=\text{N-OR}^{13}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14\text{A}}\text{R}^{14\text{B}}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{26}$, $\text{OC}(=\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]\text{-R}^{21}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{S-R}^{18}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})\text{-R}^{24}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$, substituert $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, hvor $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl er substituert med minst en spiro- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cykloalkylgruppe, eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$ og eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$.

En sjette slik kombinasjon omfatter $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$ og $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$.

En syvende slik kombinasjon omfatter $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$ og eventuelt substituert $(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ alkylen})_x\text{-hetero-}\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$.

Andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser med formel II-VI hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ hvor R^{32} er fenyl eventuelt substituert med én til tre OR^{30} -grupper, spesielt dem hvor R^{30} er $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl. Ytterligere utførelsesformer omfatter dem hvor R^{32} er fenyl substituert med én til tre metoksygrupper eller dem hvor R^{32} er fenyl substituert med to metoksygrupper.

I andre aspekter ved foreliggende oppfinnelse omfattes forbindelser med formel II-VI hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, hvor R^{33} er eventuelt substituert hetero- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -aryl eller dem hvor R^{33} er eventuelt substituert $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cykloalkyl eller dem hvor R^{33} er eventuelt substituert hetero- $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-cykloalkyl}$. Andre utførelsesformer omfatter dem hvor R^{33} er en 5-6-leddet hetero- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -arylring med ett til tre nitrogenatomer i ringen. Ytterligere utførelsesformer omfatter forbindelser hvor R^{33} er en 6-leddet hetero- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -arylring med to nitrogenatomer i ringen. Ytterligere utførelsesformer omfatter dem hvor R^{33} er pyrimidinyl eller dem hvor R^{33} er pyridazinyl eller dem hvor R^{33} er pyridyl.

De følgende betegnelser og uttrykk anvendt her har de angitte betydninger.

I formlene beskrevet og krevet her er det ment at når hvilket som helst symbol forekommer mer enn én gang i en spesiell formel eller substituent er dens betydning i hvert tilfelle uavhengig av de andre.

Som anvendt her angir betegnelsen “ca.” et område av verdier fra $\pm 10\%$ av en spesifisert verdi. For eksempel omfatter uttrykket “ca. 50 mg” $\pm 10\%$ av 50 eller fra 45 til 55 mg.

Som anvendt her omfatter et område av verdier i formen “x-y” eller “x til y” hele tall x, y og de hele tall mellom. For eksempel skal uttrykkene “1-6” eller “1 til 6” omfatte de hele tall 1, 2, 3, 4, 5 og 6. Foretrukne utførelsesformer omfatter hvert individuelle heltall i området, så vel som hvilken som helst underkombinasjon av hele tall. For eksempel kan foretrukne hele tall for “1-6” omfatte 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

Som anvendt her angir “stabil forbindelse” eller “stabil struktur” en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolering til en anvendelig grad av renhet fra en reaksjonsblanding og fortrinnsvis som kan formuleres til et effektivt terapeutisk middel. Foreliggende oppfinnelse er rettet bare mot stabile forbindelser.

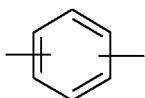
Som anvendt her angir betegnelsen “alkyl” en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 8 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, neopentyl, 1-etylpropyl, 3-metylpentyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, heksyl, oktyl, etc. Alkylgruppen i alkyl-inneholdende grupper, så som alkoksy-, alkoksykarbonyl- og alkylaminokarbonylgrupper, har samme betydning som alkyl definert ovenfor. Lavere alkylgrupper, som er foretrukket, er alkylgrupper som definert ovenfor som inneholder 1 til 4 karbonatomer. En betegnelse så som “C₁-C₄ alkyl” angir en alkylrest inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer.

Som anvendt her angir betegnelsen “alkenyl” en lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede med 2 til 8 karbonatomer som har minst én karbon-karbon dobbeltbinding. Betegnelsen “C₂-C₈ alkenyl” angir en alkenylrest inneholdende fra 2 til 8 karbonatomer. Eksempler på alkenylgrupper omfatter etenyl, propenyl, isopropenyl, 2,4-pentadienyl, etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “alkynyl” en lineær eller forgrenet hydrokarbonkjede med 2 til 8 karbonatomer som har minst én karbon-karbon trippelbinding. Betegnelsen “C₂-C₈ alkynyl” angir en alkynylrest inneholdende fra 2 til 8 karbonatomer. Eksempler omfatter etynyl, propynyl, isopropynyl, 3,5-heksadiynyl, etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “alkylen” en forgrenet eller lineær hydrokarbongruppe med 1 til 8 karbonatomer, som blir dannet ved fjerning av to hydrogenatomer. En betegnelse så som “C₁-C₄ alkylen” angir en alkylenrest inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer. Eksempler omfatter metylen (-CH₂-), propyliden (CH₃CH₂CH=),
 5 1,2-etandiyl (-CH₂CH₂-) etc.

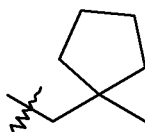
Som anvendt her angir betegnelsen “fenylen” en fenylgruppe med et ytterligere hydrogenatom fjernet, dvs. en gruppe med strukturen:



Som anvendt her refererer betegnelsene “karbocyklisk gruppe”, “karbocyklisk”
 10 eller “karbocyklyl” til et stabilt, mettet eller delvis mettet, monocyklisk eller bicyklisk hydrokarbon-ringsystem som er mettet, delvis mettet eller umettet og inneholder fra 3 til 10 ring-karbonatomer. Følgelig kan den karbocykliske gruppe være aromatisk eller ikke-aromatisk og omfatte cykloalkyl- og arylgruppene definert her. Bindingene som forbinder de endocykliske karbonatomer i en karbocyklisk gruppe være enkle, doble, triple eller del
 15 av en kondensert aromatisk gruppe.

Som anvendt her angir betegnelsen “cykloalkyl” et mettet eller delvis mettet mono- eller bicyklisk alkylringsystem inneholdende 3 til 10 karbonatomer. En betegnelse så som “C₅-C₇ cykloalkyl” angir en cykloalkylrest inneholdende fra 5 til 7 ring-karbonatomer. Foretrukne cykloalkylgrupper omfatter dem som inneholder 5 eller 6 ring-karbonatomer.
 20 Eksempler på cykloalkylgrupper omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheksenyl, sykloheptyl, syklooktyl, etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “spirocykloalkyl” en cykloalkylgruppe bundet til en karbonkjede eller karbon-ringgruppe av et karbonatom felles for cykloalkylgruppen og karbonkjeden eller karbon-ringgruppen. For eksempel angir en C₃ alkylgruppe
 25 substituert med en R-gruppe hvor R-gruppen er spirocykloalkyl inneholdende 5 karbonatomer:



Som anvendt her angir betegnelsen “aryl” et mono- eller bicyklisk hydrokarbon aromatisk ringsystem som har 6 til 12 ring-karbonatomer. Eksempler omfatter fenyl og

naftyl. Foretrukne arylgrupper omfatter fenyl- eller naftylgrupper. Omfattet innen definisjonen av “aryl” er kondenserte ringsystemer, omfattende for eksempel ringsystemer hvor en aromatisk ring er kondensert til en cykloalkylring. Eksempler på slike kondenserte ringsystemer omfatter for eksempel indan og inden.

5 Som anvendt her refererer betegnelsene “heterocyklisk gruppe”, “heterocyklisk” eller “heterocyklyl” til et mono- di-, tri- eller annet multicyklisk alifatisk ringsystem som omfatter minst ett heteroatom så som O, N eller S. Nitrogen- og svovel-heteroatomene kan eventuelt være oksidert og nitrogenet kan eventuelt være substituert i ikke-aromatiske ringer. Heterocykliske grupper skal omfatte heteroaryl og heterocykloalkylgrupper.

10 Noen heterocykliske grupper inneholdende ett eller flere nitrogenatomer omfatter pyrrolidin, pyrrolin, pyrazolin, piperidin, morfolin, tiomorfolin, N-metylpiperazin, indol, isoindol, imidazol, imidazolin, oksazolin, oksazol, triazol, tiazolin, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazin, isoksazol, oksindol, pyrazol, pyrazolon, pyrimidin, pyrazin, kinolin, ioskinolin og tetrazol. Noen heterocykliske grupper dannet inneholdende ett eller flere

15 oksygenatomer omfatter furan, tetrahydrofuran, pyran, benzofuraner, isobenzofuraner og tetrahydropyran. Noen heterocykliske grupper inneholdende ett eller flere svovelatomer omfatter tiofen, tianaften, tetrahydrotiofen, tetrahydrotiapyran og benzotiofener.

Som anvendt her angir betegnelsen “heterocykloalkyl” en cykloalkylgruppe hvor ett eller flere ring-karbonatomer er erstattet med minst ett heteroatom så som -O-, -N- eller

20 -S- og omfatter ringsystemer som inneholder en mettet ringgruppe brodannet eller kondensert til én eller flere aromatiske grupper. Noen heterocykloalkylgrupper inneholdende både mettede og aromatiske ringer omfatter ftalamid, ftalsyreanhydrid, indolin, isoindolin, tetrahydroisokinolin, kroman, isokroman og kromen.

Som anvendt her angir betegnelsen “heteroaryl” en arylgruppe inneholdende 5 til

25 10 ring-karbonatomer hvor ett eller flere ring-karbonatomer er erstattet med minst ett heteroatom så som -O-, -N- eller -S-. Noen heteroarylgrupper ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furanyl, tienyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, kinolyl, isokinolyl, benzoimidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl og benzotiazolyl.

Som anvendt her angir betegnelsen “arylalkyl” en alkylgruppe som er substituert

30 med en arylgruppe. Eksempler på arylalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, benzyl, fenetyl, benzhydryl, difenylmetyl, trifenylmetyl, difenyletyl, naftylmetyl, etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “heteroarylalkyl” en alkylgruppe som er substituert med en heteroarylgruppe.

Som anvendt her angir betegnelsen “alkoksy” en oksygen-rest substituert med en alkylgruppe. Eksempler omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, t-butoksy, etc.

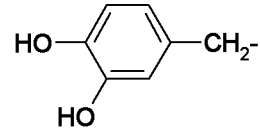
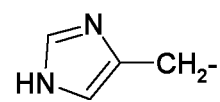
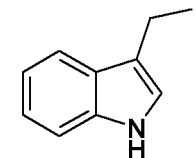
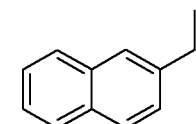
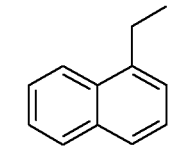
Som anvendt her angir betegnelsen “arylalkoksy” en aryl-substituert
 5 alkoksygruppe, så som benzyloksy, difenylmetoksy, trifenylmetoksy, fenyletoksy, difenyletoksy, etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “alkylkarbonyloksy” en $RC(=O)O$ -gruppe, hvor R er en alkylgruppe.

Som anvendt her angir betegnelsen “monosakkarid” et enkelt sukker med formel
 10 $(CH_2O)_n$. Monosakkarider kan være rettkjedede eller ringsystemer og kan omfatte en sakkarose-enhet med formelen $-CH(OH)-C(=O)-$. Eksempler på monosakkarider omfatter erytrose, treose, ribose, arabinose, xylose, lyxose, allose, altrose, glukose, mannose, gulose, idose, galaktose, talose, erytulose, ribulose, xyulose, psikose, fruktose, sorbose, tagatose, erytropentulose, treopentulose, glycerotetrulose, glukopyranose, fruktofuranose,
 15 etc.

Som anvendt her angir betegnelsen “aminosyre” en gruppe inneholdende både en aminogruppe og en karboksylgruppe. Utførelsesformer av aminosyrer omfatter α -amino-, β -amino-, γ -aminosyrer. α -aminosyrer har den generelle formel $HOOC-CH(\text{sidekjede})-NH_2$. Aminosyrene kan være i deres D, L eller racemiske konfigurasjoner. Aminosyrer
 20 omfatter naturlig forekommende og ikke-naturlig forekommende grupper. De naturlig forekommende aminosyrer omfatter de standard 20 α -aminosyrer funnet i proteiner, så som glycin, serin, tyrosin, prolin, histidin, glutamin, etc. Naturlig forekommende aminosyrer kan også omfatte ikke- α -aminosyrer (så som β -alanin, γ -aminosmørsyre, homocystein, etc.), sjeldne aminosyrer (så som 4-hydroksyprolin, 5-hydroksylysin, 3-
 25 metylhistidin, etc.) og ikke-protein aminosyrer (så som citrullin, ornitin, canavanin, etc.). Ikke-naturlig forekommende aminosyrer er velkjent på området og omfatter analoger av naturlige aminosyrer. Se Lehniger, A. L. *Biochemistry*, 2. ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-77, idet beskrivelsen i denne er inntatt her ved referanse. Ikke-naturlig forekommende aminosyrer omfatter også α -aminosyrer hvor sidekjedene er erstattet med
 30 syntetiske derivater. Det er beskrevet substituent-grupper som omfatter residuet av en aminosyre etter fjerning av hydroksylgruppen i karboksylgruppen derav; dvs. grupper med formel $-C(=O)CH(\text{sidekjede})-NH_2$. Representative sidekjerder for naturlig forekommende og ikke-naturlig forekommende α -aminosyrer omfatter dem vist nedenfor i Tabell A.

Tabell A

H	HS-CH ₂ -
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-CH ₂ -CH ₂ -
	C ₅ H ₉ -
	C ₆ H ₁₁ -
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH(OH)-
	HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
	(CH ₃) ₂ -CH-
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Som anvendt her angir betegnelsen “*trk*” familien av høyaffinitet neurotrofin-reseptorer som for tiden omfatter trk A, trk B og trk C og andre membran-assosierte proteiner til hvilke neurotrofin kan binde.

Som anvendt her angir betegnelsen “VEGFR” familien av høyaffinitet vaskulære endotel-vekstfaktor-reseptorer som for tiden omfatter VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 og andre membran-assosierte proteiner til hvilke VEGF kan binde.

5 Som anvendt her angir betegnelsen “MLK” familien av høyaffinitet blandet linje kinaser som for tiden omfatter MLK1, MLK2, MLK3, MLK4a & b, DLK, LZK, ZAK a & b og andre serin/treonin-kinaser klassifisert innen denne familien.

Som anvendt her betyr betegnelsene “forbedre” eller “forbedring” når anvendt for å modifisere betegnelsene “funksjon” eller “overlevelse”, at tilstedeværelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse har en positiv effekt på funksjonen og/eller overlevelsen av
10 en trofisk faktor mottagelig celle sammenlignet med en celle i fravær av forbindelsen. For eksempel og ikke som begrensning, med hensyn til overlevelse av f.eks. et cholinergisk neuron, vil en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse vise forbedring av overlevelse av en cholinerg neuronal populasjon med risiko for å dø (på grunn av f.eks. skade, en sykdomstilstand, en degenerativ lidelse eller naturlig progresjon) sammenlignet med en
15 cholinerg neuronal populasjon ikke presentert for en slik forbindelse, hvis den behandlede populasjon har en relativt lenger periode av funksjonalitet enn den ubehandlede populasjon. Som et ytterligere eksempel og igjen ikke som begrensning, med hensyn til funksjonen av f.eks. et sensorisk neuron, vil en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse vise forbedring av funksjonen (f.eks. neuritt-ekstensjon) av en sensorisk neuronal
20 populasjon sammenlignet med en sensorisk neuronal populasjon ikke presentert for en slik forbindelse, hvis neuritt-ekstensjonen av den behandlede populasjon er relativt større enn neuritt-ekstensjonen av den ubehandlede populasjon.

Som anvendt her refererer betegnelsene “hemmer” eller “hemning” til at en spesifisert respons av et angitt materiale (f.eks. enzymatisk aktivitet) blir relativt redusert i
25 nærvær av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Som anvendt her refererer betegnelsene “kreft” eller “cancerøs” til hvilken som helst ondartet proliferasjon av celler hos et pattedyr. Eksempler omfatter prostata, godartet prostata-hyperplasi, eggstokk, bryst, hjerne, lunge, pankreatisk, kolorektal, gastrisk, mage, faste tumorer, hode og hals, nevroblastom, nyrecelle karsinom, lymfom, leukemi, andre
30 kjente ondartede sykdommer i de hematopoetiske systemer og andre kjente kreftformer.

Som anvendt her refererer betegnelsene “neuron”, “celle av neuronal linje” og “neuronal celle” til en heterogen populasjon av neuronale typer som har singulære eller multiple transmittere og/eller singulære eller multiple funksjoner; fortrinnsvis er disse

cholinerge og sensoriske neuroner. Som anvendt her betyr uttrykket “cholinergt neuron” neuroner i sentralnervesystemet (CNS) og perifert nervesystem (PNS) hvis neurotransmitter er acetylcholin; eksempler er basal forhjerne- og ryggmarg-neuroner. Som anvendt her omfatter uttrykket “sensorisk neuron” neuroner mottagelige for omgivelsessignaler (f.eks. temperatur, bevegelse) fra f.eks. hud, muskel og ledd; eksempler er neuron fra DRG.

Som anvendt her angir betegnelsen “trofisk faktor” et molekyl som direkte eller indirekte påvirker overlevelse eller funksjon av en trofisk faktor mottagelig celle. Eksempler på trofiske faktorer omfatter ciliær neurotrofisk faktor (CNTF), basisk fibroblast vekstfaktor (bFGF), insulin- og insulin-lignende vekstfaktorer (f.eks. IGF-I, IGF-II, IGF-III), interferoner, interleukiner, cytokiner og neurotrofiner, omfattende nerve-vekstfaktor (NGF), neurotrofin-3 (NT-3), neurotrofin-4/5 (NT-4/5) og hjerne- avledet neurotrofisk faktor (BDNF).

Som anvendt her angir betegnelsen “trofisk faktor-mottagelig celle” en celle som omfatter en reseptor til hvilken en trofisk faktor spesifikt kan binde; eksempler omfatter neuroner (f.eks. cholinerge og sensoriske neuroner) og ikke-neuronale celler (f.eks. monocytter og neoplastiske celler).

Som anvendt her refererer betegnelsene “trofisk faktor aktivitet” og “trofisk faktor-fremkalt aktivitet”, til både endogene og eksogene trofiske faktorer, hvor “endogen” angir en trofisk faktor normalt til stede og “eksogen” angir en trofisk faktor satt til et system. Som definert omfatter “trofisk faktor-fremkalt aktivitet” aktivitet fremkalt av (1) endogene trofiske faktorer; (2) eksogene trofiske faktorer; og (3) en kombinasjon av endogene og eksogene trofiske faktorer.

Som anvendt her angir betegnelsen “med risiko for å dø” i forbindelse med et biologisk materiale, f.eks. en celle så som et neuron, en forfatning eller tilstand som negativt påvirker det biologiske materiale slik at materialet har en øket sannsynlighet for å dø på grunn av slik forfatning eller tilstand. For eksempel kan forbindelser beskrevet her “redde” eller forbedre overlevelse av motoneuroner som naturlig har risiko for å dø i en *in ovo* modell av programmert celledød. Tilsvarende kan for eksempel et neuron ha risiko for å dø på grunn av naturlig aldringsprosess som forårsaker død av et neuron eller på grunn av en skade, så som traume til hodet, som kan være slik at neuroner og/eller glia, for eksempel påvirket av slikt traume kan ha risiko for å dø. Videre kan for eksempel et neuron ha risiko for å dø på grunn av en sykdomstilstand eller lidelse, som i tilfellet av neuroner med risiko

for å dø forårsaket av sykdommen ALS. Således, ved forbedring av overlevelse av en celle med risiko for å dø ved anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen menes at en slik forbindelse reduserer eller forhindrer risiko for død av cellen.

Som anvendt her angir betegnelsen "kontakte" direkte eller indirekte å forårsake sammenplassering av grupper, slik at gruppene direkte eller indirekte kommer i fysisk assosiasjon med hverandre, hvorved et ønsket resultat blir oppnådd. Således, som anvendt her, kan man "kontakte" en målcelle med en forbindelse som beskrevet her selv om forbindelsen og cellen ikke nødvendigvis fysisk er bundet sammen (som, for eksempel er tilfellet hvor en ligand og en reseptor fysisk er bundet sammen), så lenge det ønskede resultat blir oppnådd (f.eks. forbedring av overlevelse av cellen). Kontakte omfatter således handlinger så som plassering av grupper sammen i en beholder (f.eks. tilsetning av en forbindelse som beskrevet her til en beholder omfattende celler for *in vitro* undersøkelser) så vel som administrering av forbindelsen til en målgruppe (f.eks. injeksjon av en forbindelse som beskrevet her i et laboratoriedyr for *in vivo* testing eller i et menneske for terapi eller behandlingsformål).

Som anvendt her angir en "terapeutisk effektiv mengde" en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse effektiv til å forhindre eller behandle symptomene på en spesiell lidelse.

Som anvendt her angir betegnelsen "individ" et varmblodig dyr så som et pattedyr, fortrinnsvis et menneske eller et menneskebarn, som er rammet av eller har potensiale til å bli rammet av én eller flere sykdommer og lidelser beskrevet her.

Som anvendt her angir betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" de forbindelser, materialer, preparater og/eller doseformer som er, innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse, egnet for kontakt med vevet til mennesker og dyr uten for høy toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problem-komplikasjoner som er i samsvar med et rimelig nytte/risiko-forhold.

Som anvendt her refererer "farmasøytisk akseptable salter" til derivater av de beskrevne forbindelser hvor stamforbindelsen blir modifisert ved å fremstille syre- eller basesalter derav. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, mineralske eller organiske syresalter av basiske rester så som aminer; alkali- eller organiske salter av sure rester så som karboksylsyrer; og lignende. De farmasøytisk akseptable salter omfatter de konvensjonelle ikke-toksiske salter eller kvaternære ammoniumsalter av stamforbindelsen dannet, for eksempel fra ikke-toksiske uorganiske

eller organiske syrer. For eksempel omfatter slike konvensjonelle ikke-toksiske salter de avledet fra uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende; og saltene fremstilt fra organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre og lignende.

De farmasøytisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles fra stamforbindelsen som inneholder en basisk eller sur gruppe ved konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt kan slike salter fremstilles ved omsetning av de frie syre- eller baseformer av disse forbindelser med en støkiometrisk mengde av den passende base eller syre i vann eller i et organisk løsningsmiddel eller i en blanding av de to. Generelt er ikke-vandige medier så som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril foretrukket. Lister over egnede salter finnes i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17. ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, s. 1418.

Som anvendt her angir betegnelsen "enhetsdose" en enkel dose som kan administreres til en pasient og som lett kan håndteres og pakkes, og forblir som en fysisk og kjemisk stabil enhetsdose omfattende enten den aktive forbindelse selv eller som et farmasøytisk akseptabelt preparat, som beskrevet nedenfor.

Som anvendt her skal "prodrug" omfatte hvilke som helst kovalent bundete bærere som frigjør den aktive parentale forbindelse som definert i foreliggende oppfinnelse *in vivo* når slikt prodrug blir administrert til et pattedyr. Siden prodrug er kjent for å forbedre en rekke ønskelige kvaliteter av farmasøytiske midler (f.eks. oppløselighet, biotilgjengelighet, fremstilling, etc.) kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse leveres i prodrug form. Prodrug av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved modifikasjon av funksjonelle grupper til stede i forbindelsen på en slik måte at modifikasjonene blir spaltet, enten ved rutinemessig manipulering eller *in vivo*, til stamforbindelsen. Følgelig omfatter prodrug for eksempel forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor en hydroksy-, amino- eller karboksy-gruppe er bundet til hvilken som helst gruppe som, når prodrug blir administrert til et pattedyr, spaltes for å danne henholdsvis fri hydroksyl, fri amino eller karboksylsyre. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, acetat-, formiat- og benzoat-derivater av alkohol og amin funksjonelle grupper; og alkyl-, karbocyklyl-,

aryl- og alkylaryl-estere så som metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, tert-butyl-, cyklopropyl-, fenyl-, benzyl- og fenetyl-estere og lignende.

Det er kjent at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere i forskjellige stereoisomere former. Som slike omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse de respektive diastereomerer eller enantiomerer. Forbindelsene blir normalt fremstilt som racemater og kan hensiktsmessig anvendes som slike, men individuelle diastereomerer eller enantiomerer kan isoleres eller syntetiseres ved konvensjonelle metoder hvis ønsket. Slike racemater og individuelle diastereomerer eller enantiomerer og blandinger derav utgjør del av foreliggende oppfinnelse.

Det er velkjent på området hvorledes fremstille og isolere slike optisk aktive former. Spesifikke stereoisomerer kan fremstilles ved stereospesifikk syntese ved anvendelse av enantiomert rene eller enantiomert anrikede utgangsmaterialer. De spesifikke stereoisomerer av enten utgangsmaterialer eller produkter kan spaltes og gjenvinnes ved teknikker kjent på området, så som spaltning av racemiske former, normal, revers-fase og chiral kromatografi, omkrystallisering, enzymatisk spaltning eller fraksjonert omkrystallisering av addisjonssalter dannet med reagenser anvendt for det formål. Anvendelige metoder for spaltning og gjenvinning av spesifikke stereoisomerer er beskrevet i Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994 og Jacques, J, et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: New York, 1981.

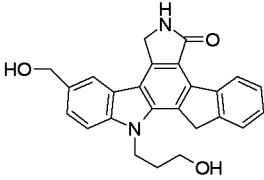
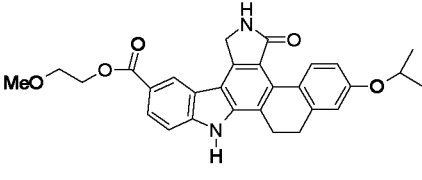
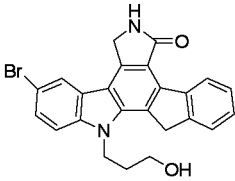
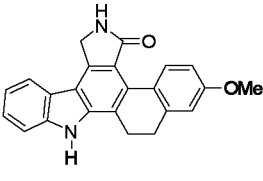
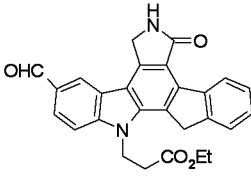
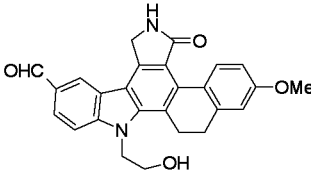
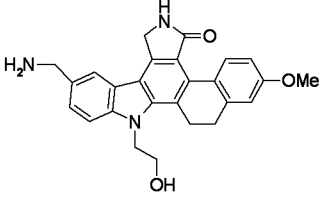
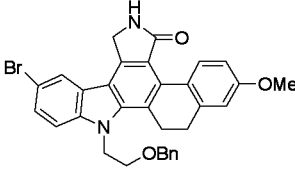
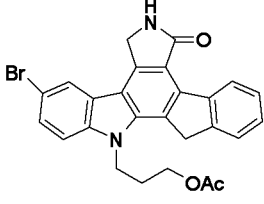
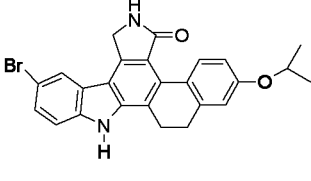
Det er videre kjent at funksjonelle grupper til stede på forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde beskyttelsesgrupper. For eksempel kan aminosyre-sidekjedesubstituenten i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse være substituert med beskyttelsesgrupper så som benzyloksykarbonyl eller t-butoksykarbonylgrupper. Beskyttelsesgrupper er kjent per se som kjemisk funksjonelle grupper som selektivt kan bindes til og fjernes fra funksjonaliteter, så som hydroksylgrupper og karboksylgrupper. Disse grupper er til stede i en kjemisk forbindelse for å gjøre slik funksjonalitet inert for kjemiske reaksjonsbetingelser for hvilke forbindelsen blir eksponert. Hvilke som helst av en rekke beskyttelsesgrupper kan anvendes. Foretrukne grupper for beskyttelse av laktamer omfatter silylgrupper så som t-butyl dimetylsilyl ("TBDMS"), dimetoksybenzhydryl ("DMB"), acyl, benzyl ("Bn") og metoksybenzylgrupper. Foretrukne grupper for beskyttelse av hydroksygrupper omfatter TBS, acyl, benzyl, benzyloksykarbonyl ("CBZ"), t-butyl oksykarbonyl ("Boc")

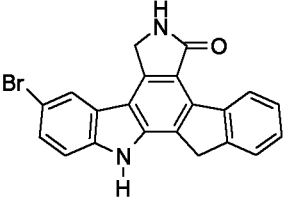
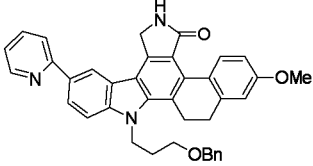
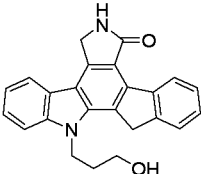
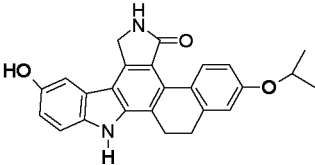
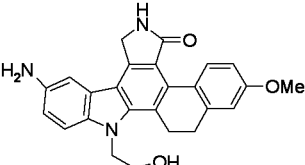
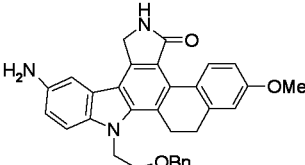
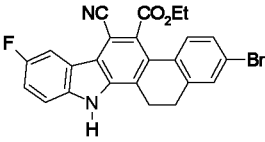
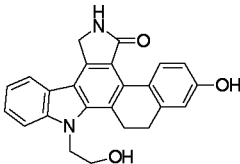
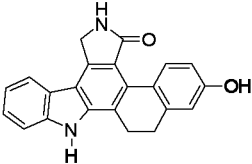
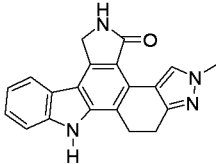
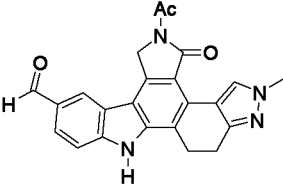
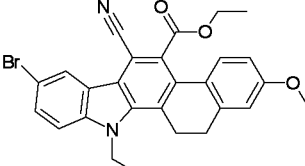
og metoksymetyl. Mange andre standard beskyttelsesgrupper anvendt av fagfolk på området kan finnes i Greene, T.W. og Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

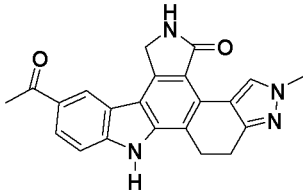
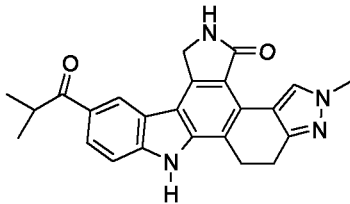
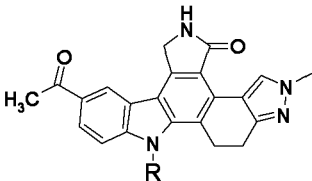
5 **Syntese**

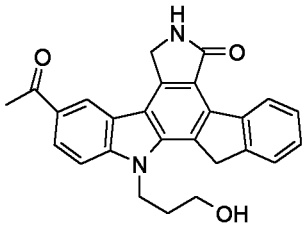
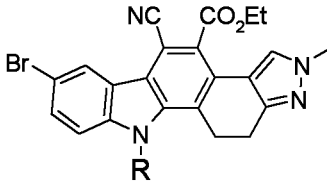
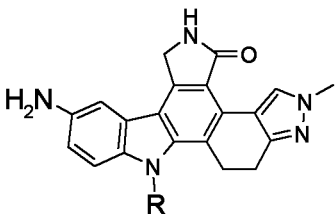
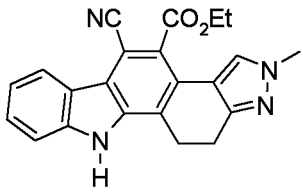
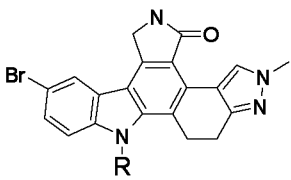
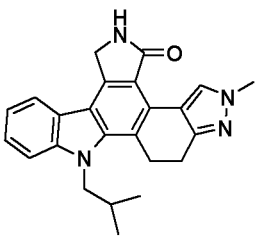
De generelle ruter for å fremstille eksemplene vist i Tabeller 1-3 ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i skjemaene 1-18. Mellomproduktene anvendt for å fremstille eksemplene og deres massespektraldata er vist i tabell B. Reagenser og utgangsmaterialer er kommersielt tilgjengelige eller kan lett syntetiseres ved velkjente teknikker av en fagmann på området. Alle prosesser beskrevet sammen med foreliggende oppfinnelse er antatt å praktiseres i hvilken som helst skala, omfattende milligram, gram, multigram, kg, multikilo eller kommersiell industriell skala. Alle substituenten i synteseskjemaer, hvis ikke annet er angitt, er som tidligere definert.

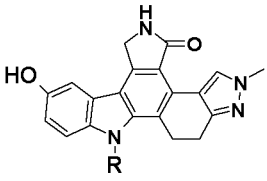
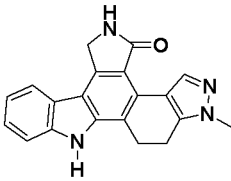
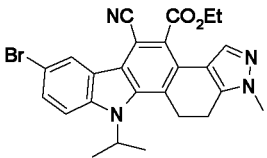
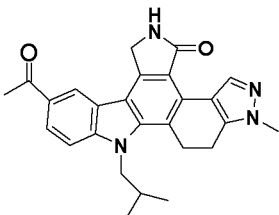
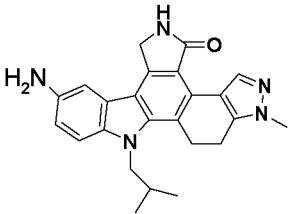
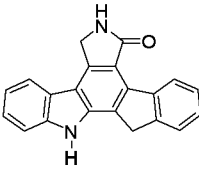
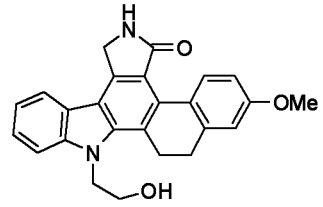
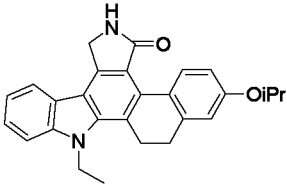
Tabell B

I-1 399 (M + 1)		I-2 485 (M + 1)	
I-3 448 (M + 1)		I-4 355 (M + 1)	
I-5 439 (M + 1)		I-6 427 (M + 1)	
I-7 428 (M + 1)		I-8 568 (M + 1)	
I-9 490 (M + 1)		I-10 461 (M+)	
I-11		I-12	

390 (M + 1)		580 (M + 1)	
I-13 369 (M + 1)		I-14 399 (M + 1)	
I-15 414 (M + 1)		I-16 504 (M + 1)	
I-17 464 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-20 329 (M + 1)	
I-21 399 (M + 1)		I-22 504 (M + 1)	

I-24			
371 (M + 1)			
I-25		I-26	 <u>R</u> 26-1: i-butyl 26-1: i-propyl 26-3: propyl 26-4: butyl 26-5: ethyl 26-6: methyl 26-7: CH₂CH₂NMe₂ 26-8: CH₂CH₂NC₄H₈ 26-9: (CH₂)₆NC₄H₈
		427 (M + 1)	
		413 (M + 1)	
		413 (M + 1)	
		427 (M + 1)	
		399 (M + 1)	
		385 (M +)	
		442 (M + 1)	
		468 (M + 1)	
		524 (M + 1)	

I-27 411 (M + 1)		I-28	 <u>R</u> 28-1: i-propyl 28-2: propyl 28-3: cyklopentyl 28-4: i-butyl
I-29 386 (M + 1) 386 (M + 1) 400 (M + 1)	 <u>R</u> 29-1: i-propyl 29-2: propyl 29-3: i-butyl 29-4: butyl	I-30 370 (M + 1)	
I-31 464 (M + 1)	 <u>R</u> 31-1: cyklopentyl 31-2: i-butyl	I-32 385 (M + 1)	

I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 <u>R</u> 33-1: ethyl 33-2: i-butyl 33-3: i-propyl 33-4: propyl	I-34 329 (M + 1)	
I-35 492 (M + 1)		I-38 427 (M + 1)	
I-37 400 (M + 1)		I-40 311 (M + 1)	
I-41 399 (M + 1)		I-42 411 (M + 1)	

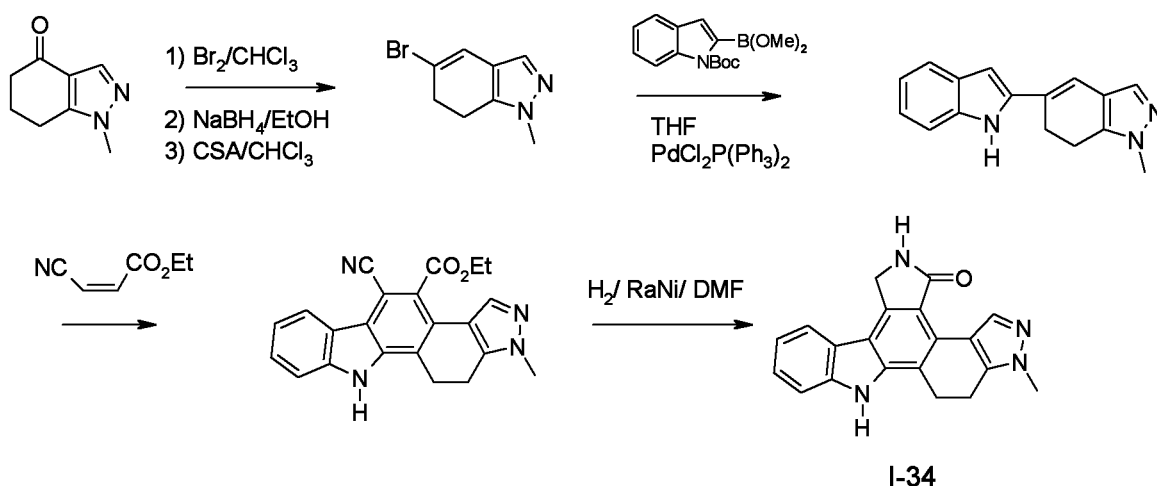
De generelle prosedyrer for å fremstille pyrrolokarbazolene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i U.S. Pat. nr. 5,705,511 (" '511 patentet") og 6,630,500, PCT Publ. nr. WO 00/47583, *J. Heterocyclic Chemistry*, **2001**, 38, 591 og *J. Heterocyclic Chemistry*, **2003**, 40, 135. Generelt kan laktamnitrogen- eller mellomprodukt-alkohol-

5 grupper i mellomproduktene beskrevet i Tabell B beskyttes med slike grupper som acetyl, substituert silyl, benzyl, Boc eller dimetoksybenzhydrol.

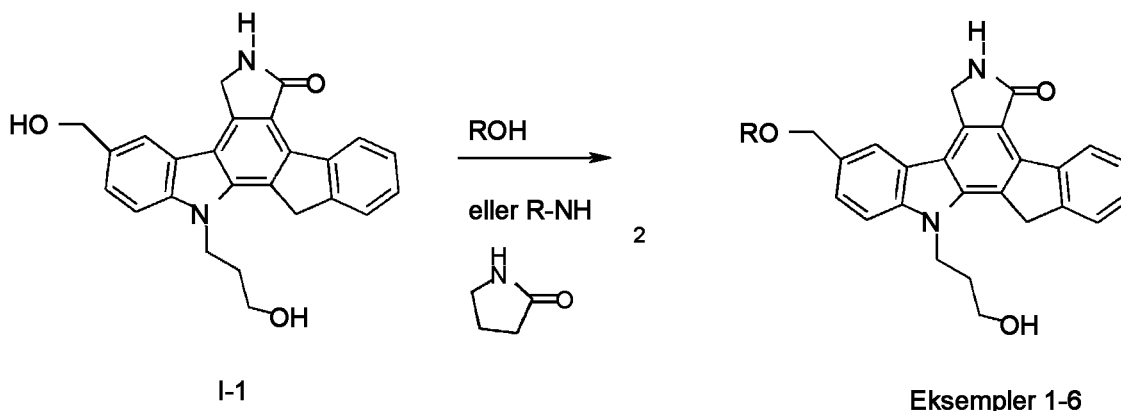
Mellomprodukt I-20 inneholdende en 2-metyl-pyrazol F-ring, anvendt for å fremstille eksempler i Tabell 2, ble fremstilt fra b-keton, 2-metyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-indazol-5-on (Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; *Heterocycles*, **1991**, 32, 41) ved anvendelse

10 av metoder beskrevet i '511 patentet og i *J. Heterocyclic Chemistry*, 2003, 40, 135.

Skjema 1.



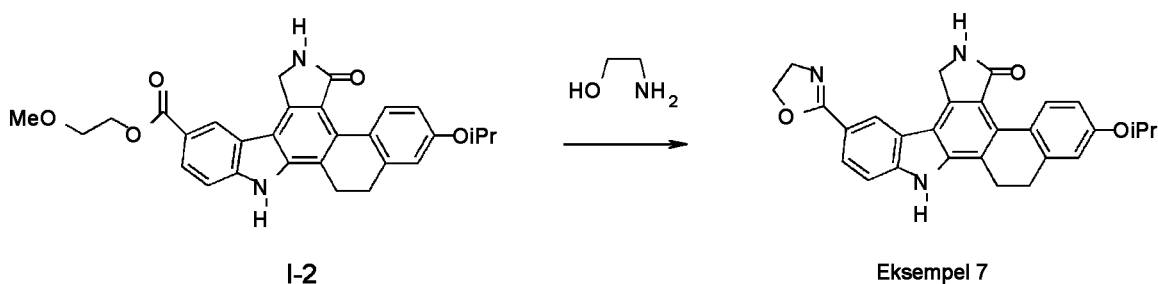
Som vist i Skjema 1, ble N1-metyl-pyrazol-derivater i Tabell 3 fremstilt fra 1-metyl-a-keton (*J. Chem. Res.*, **1986**, 1401). N2-metyl-pyrazol-mellomprodukter ble fremstilt i henhold til prosedyrer i *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 19, 1355.

Skjema 2.

5 Som beskrevet i Skjema 2 kan Eksempler 1-6 fremstilles fra mellomprodukt I-1 ved omdannelse av hydroksymetylgruppen, ved anvendelse av trifluoreddiksyreanhydrid, til et aktivert pertrifluoracetat-mellomprodukt. Dette mellomproduktet kan videre omsettes *in situ* med en alkohol, amin eller amid for å produsere det passende produkt. I visse tilfeller kan alkoholen tjene som løsningsmidlet, ellers egnede løsningsmidler omfatter også

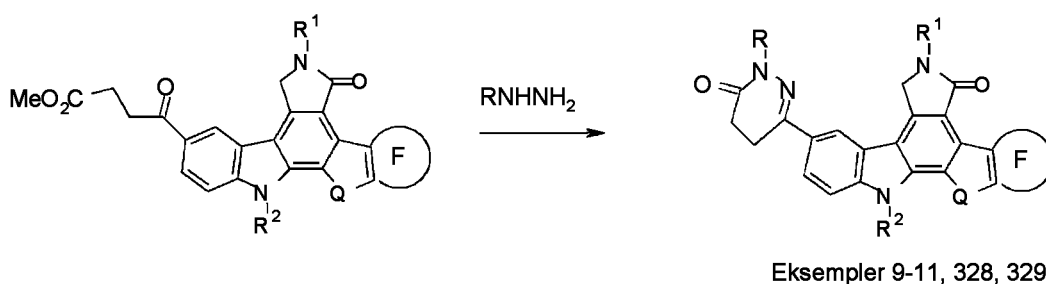
10 metylenklorid, diklorethan eller toluen. Hydroksymetyl-mellomproduktene kan lett fremstilles ved reduksjon av det tilsvarende aldehyd- eller ester-mellomprodukt som beskrevet i U.S. Pat. nr. 6,630,500 og her. Alternativt kan derivatene fremstilles ved behandling av hydroksymetyl-mellomprodukt I-1 med en syrekatalysator, så som kamfer-sulfonsyre, trifluoreddiksyre eller p-toluensulfonsyre, i nærvær av den passende alkohol i

15 et egnet løsningsmiddel så som metylenklorid eller diklormetan.

Skjema 3.

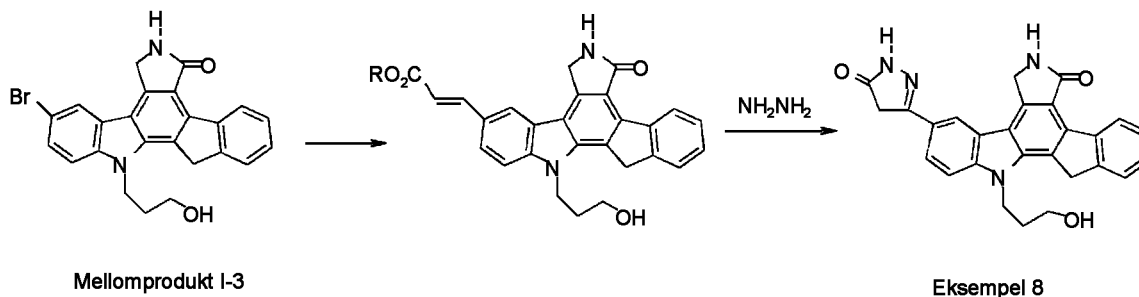
Som beskrevet i Skjema 3, kan heterocykloalkyl-derivater fremstilles ved omsetning av ester-mellomprodukt I-2 med etanolamin. Lenger-kjede aminoalkoholer, så som 3-aminopropanol og 4-aminobutanol, produserer de tilsvarende ring-utvidede seks eller syv-leddede heterocykloalkylgrupper. Etylendiamin og lenger alkylkjede-diaminer kan anvendes for å produsere analoge imidazolin- og ring-utvidede diamin-heterocykloalkyl-derivater.

Skjema 4.



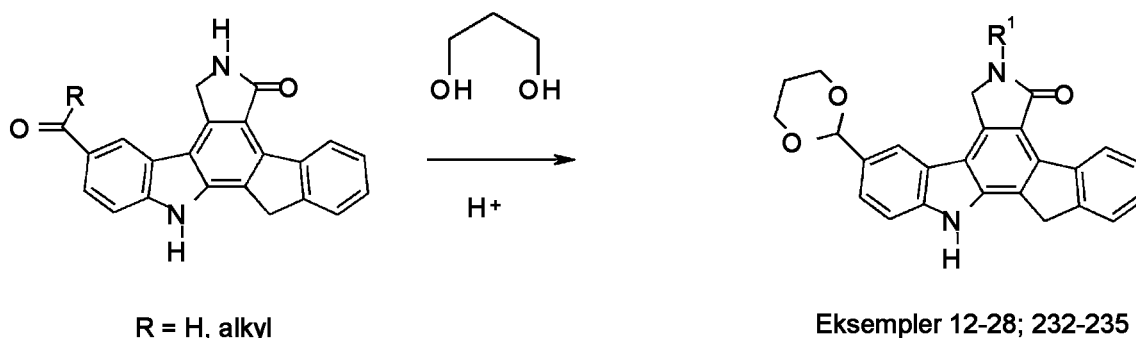
Som beskrevet i Skjema 4 ble Eksempler 9-11 og 328-329 fremstilt ved omsetning av et passende keto-ester-mellomprodukt, fremstilt ved anvendelse av standard Friedel-Crafts acyleringsreaksjoner (beskrevet i U.S. Pat. nr. 6,630,500 og her) med et hydrazin eller et N-substituert hydrazin-derivat.

Skjema 5.



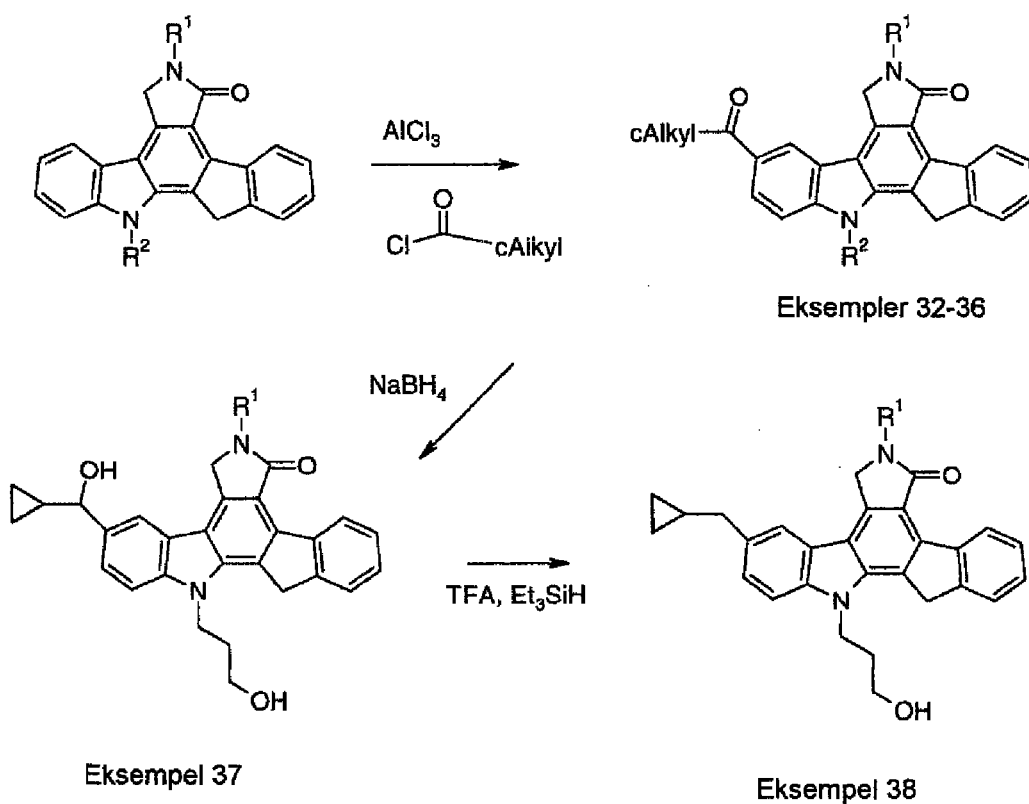
Som beskrevet i Skjema 5 ble Eksempel 8 fremstilt fra den a,b-umettete ester (fremstilt ved Heck-omsetning med etylakrylat, beskrevet i '511 patentet) med hydrazin. Et N-substituert hydrazin-derivat kan anvendes for å produsere det N-substituerte derivat.

5 **Skjema 6.**

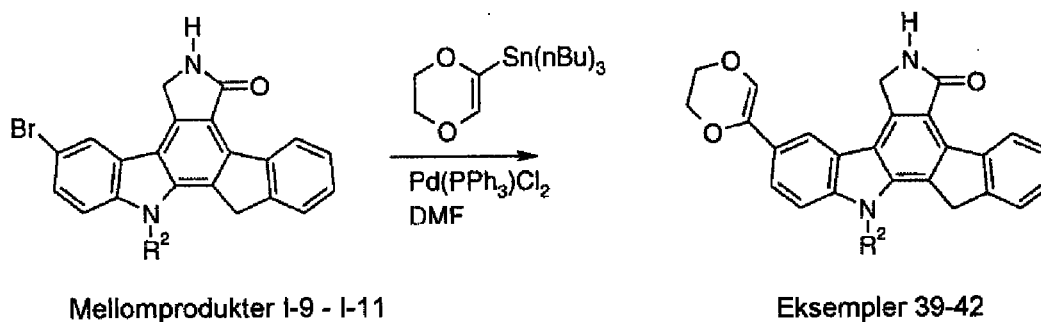


Som beskrevet i Skjema 6 ble det cykliske acetal og cykliske tioacetal Eksempler 12-28 og 232-235 fremstilt ved omsetning av et aldehyd- eller alkyl-keton-mellomprodukt med et ω-diol-, di-tiol- eller hydroksyl-tiol-reagens og en syrekatalysator så som CSA eller p-toluen-sulfonsyre i et egnet aprotisk løsningsmiddel så som toluen, benzen eller NMP. Diol- eller ditiol-reagenset kan ha substitusjoner på alkylkjeden så som i Eksempler 14, 15, 18-24 og 28. Tioeter-derivater kan omdannes til sulfoksider eller sulfoner ved anvendelse av standard oksidering av reagenser så som hydrogenperoksid eller mCPBA.

Skjema 7.



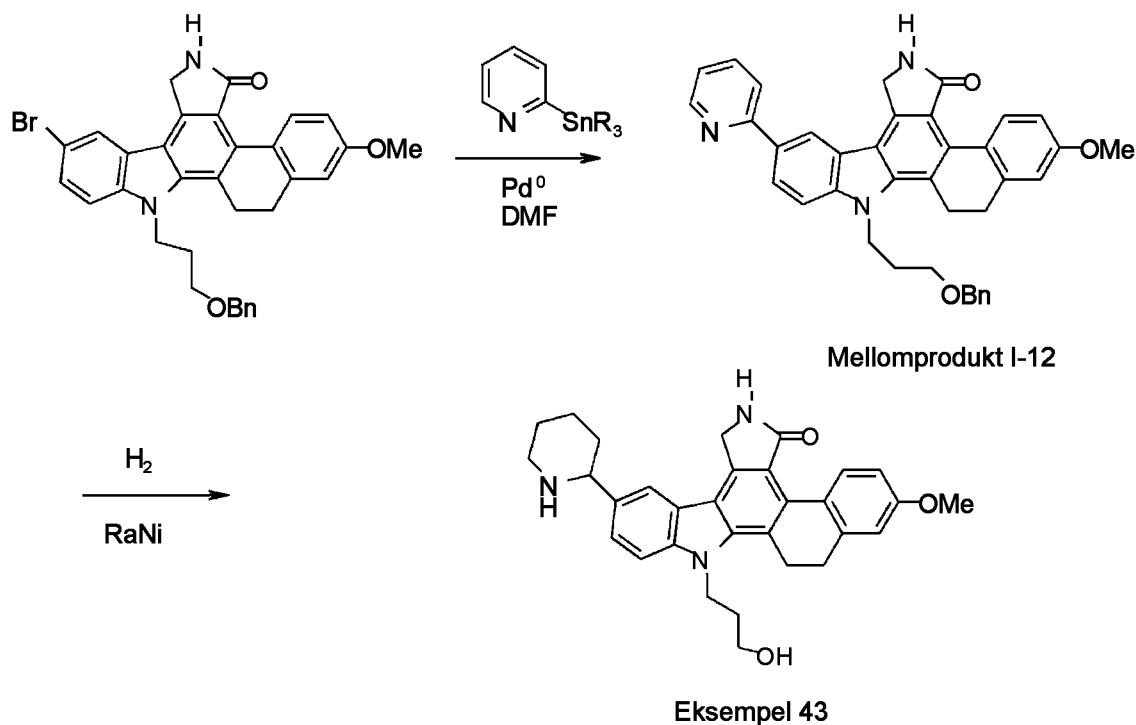
- 5 Som beskrevet i Skjema 7 kan cykloalkyl- og heterocykloalkylketon-derivater og cykloalkylalkyl- og heterocykloalkylalkyl-derivater, så som i eksempler 32-38 fremstilles ved behandling av det passende pyrrolokarbazol med et passende syreklorid, karboksylsyre, blandet karboksylsyre-sulfonsyreanhydrid eller blandet karboksylsyreanhydrid, i nærvær av en Lewis-syre katalysator så som AlCl_3 eller FeCl_3 i et
- 10 løsningsmiddel så som metylenklorid, diklorethan, nitrometan, nitrobenzen eller karbondisulfid. Det resulterende keton kan reduseres til alkoholen ved anvendelse av standard reduksjonsmidler så som natrium-borhydrid (som i Eksempel 37) eller LiAlH_4 . Hydroksygruppen i cykloalkyl- eller heterocykloalkyl-alkoholer kan erstattes med hydrogen ved behandling med trifluoreddiksyre og trietylsilan (som i Eksempel 38 og 309)
- 15 i metylenklorid.

Skjema 8.

- 5 Skjema 8 viser en rute til heterocykloalkenyl-derivater, så som Eksempler 39-42. Alken kan videre reduseres ved standarder kjemiske eller katalytiske hydrogeneringsmetoder til det tilsvarende heterocykloalkyl-derivat.

Skjema 9.

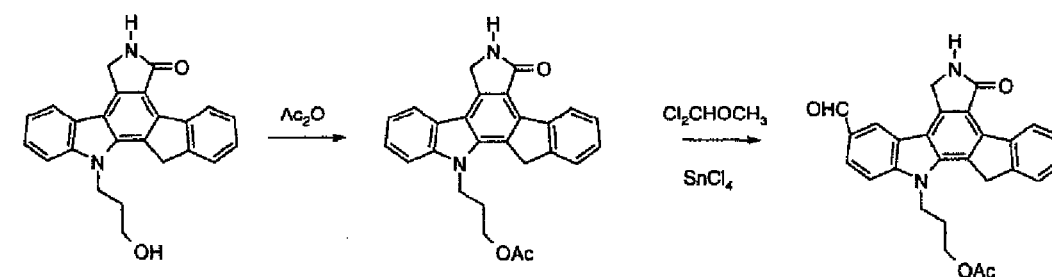
10



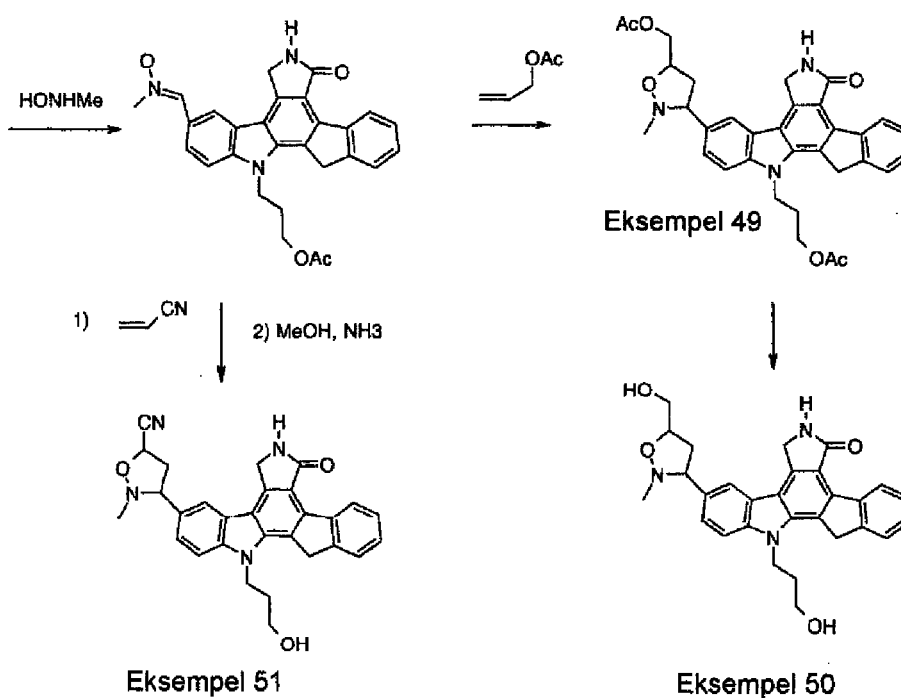
Skjema 9 viser en rute for fremstilling av substituerte eller usubstituerte 2-, 3- eller 4-piperdinylderivater, så som Eksempel 43. Fra mellomprodukt I-12 kan pyridylring reduseres katalytisk til mettet piperidyl ved anvendelse av en Raney-nikkel katalysator.

- Alternativt, ved anvendelse av metoder beskrevet for Eksempler 44 og 45, kan piperidinylinnføres ved Stille eller Suzuki koblingsreaksjoner ved anvendelse av det passende piperidinylstannan eller -borat fulgt av en reduksjon til mettet piperidinylinn. Piperidinylnitrogenet kan alkyleres ved standard alkyleringsreaksjoner som beskrevet for Eksempler 46-48. Standard aryl eller heteroaryl Stille og Suzuki koblingsteknikker kan også anvendes for å fremstille kondenserte heterocykloalkyl-aryl-derivater.

Skjema 10.



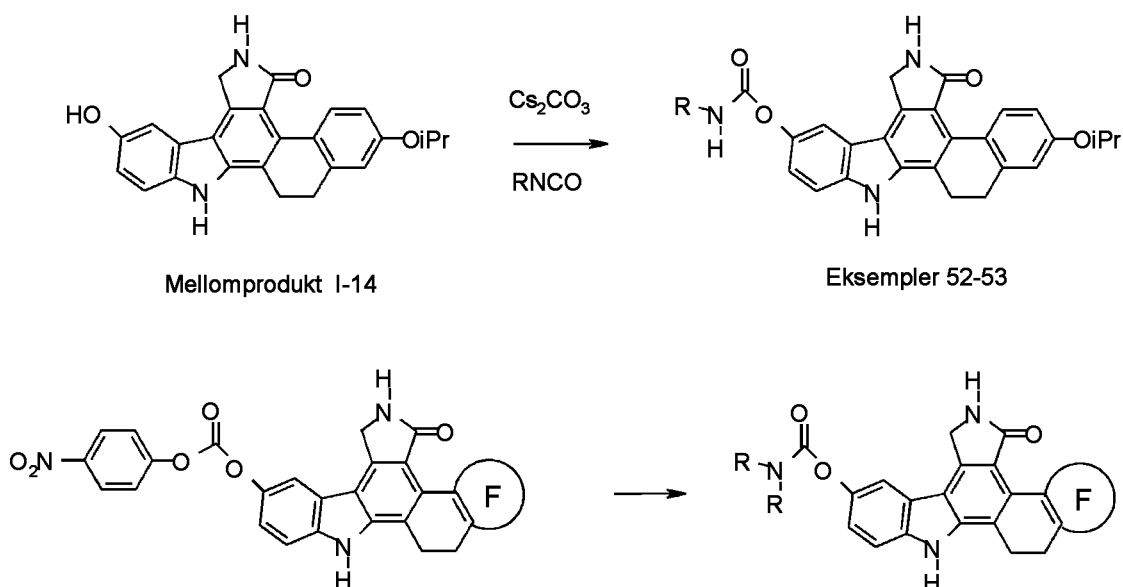
Mellomprodukt I-13



Skjema 10 viser ruter for fremstilling av Eksempler 49-51 ved anvendelse av standard metoder.

Skjema 11.

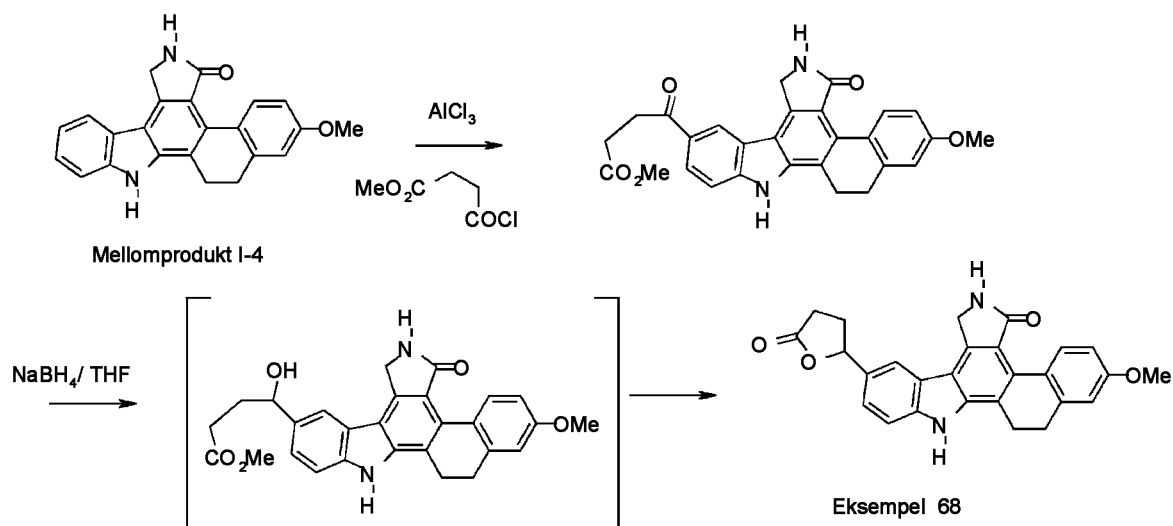
5



Skjema 11 viser ruten for å fremstille karbamat-type derivater, så som Eksempler 52-53 og 404-422. En alternativ metode for fremstilling av N, N-di-substituerte karbamater anvender et nitrofenylkarbonat-mellomprodukt som kan behandles med forskjellige primære eller sekundære aminer. Tilsvarende kan urinstoff-, O-karbamat- og N-karbamat-derivater fremstilles ved omsetning av det passende amin- eller fenol-mellomprodukt med et isocyanat eller klorformiat eller fra det passende nitrofenylkarbonat, nitrofenylkarbammat eller triklormetylkarbonyl (se *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3733-3735). Eterderivater, så som Eksempler 60-67, kan fremstilles fra fenol-mellomproduktene ved anvendelse av standard alkyleringsteknikker kjent for fagfolk på området organisk syntese.

10

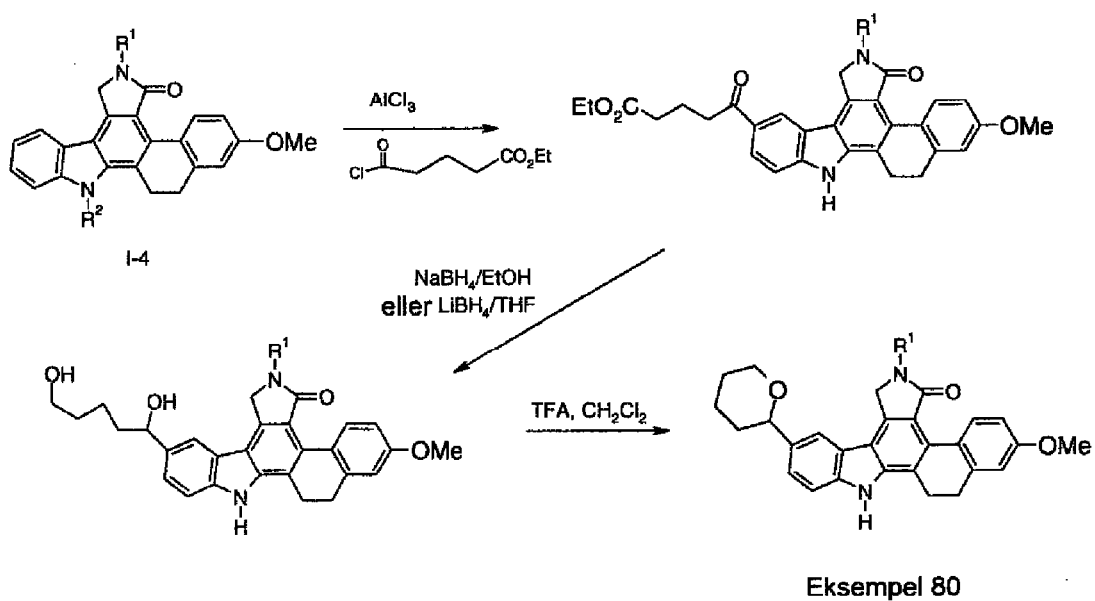
15

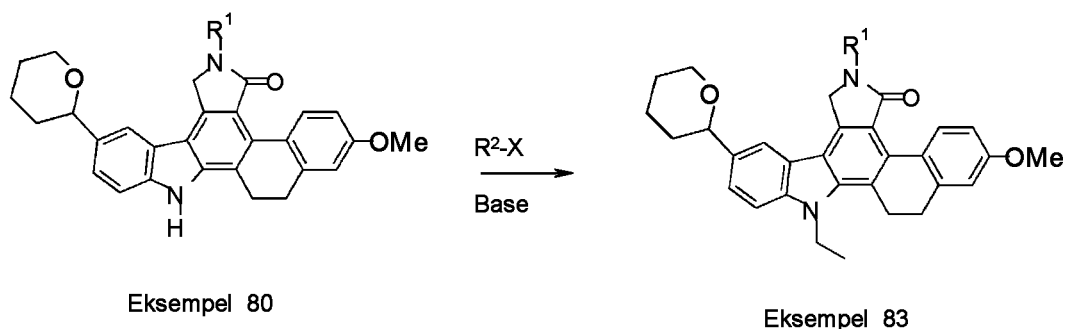
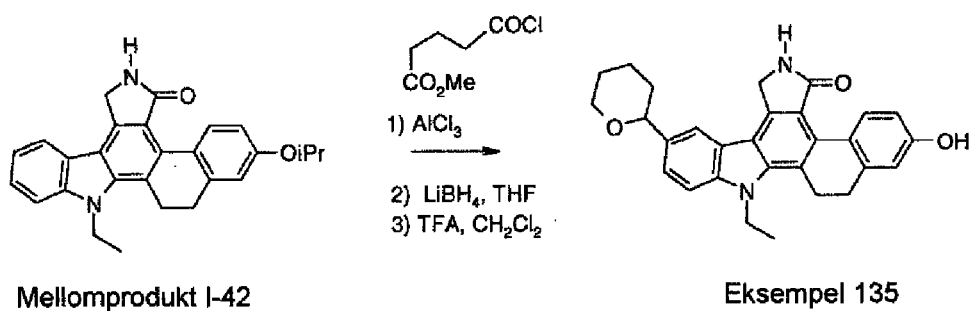
Skjema 12.

5

Skjema 12 viser en fremgangsmåte for fremstilling av heterocykloalkyl-lakton-derivater, så som Eksempler 68, 70-74. Mellomprodukt-keto-ester ble redusert til et hydroksyl-ester-mellomprodukt, som cycliseres til laktonet.

10

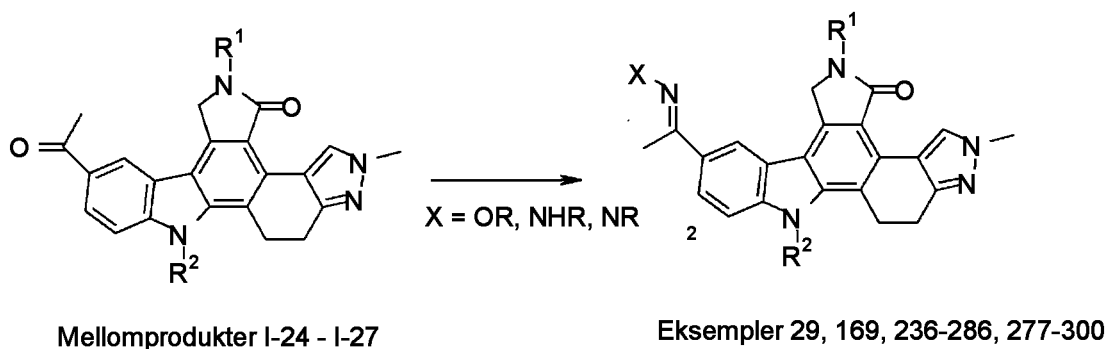
Skjema 13.

Skjema 14.5 **Skjema 15.**

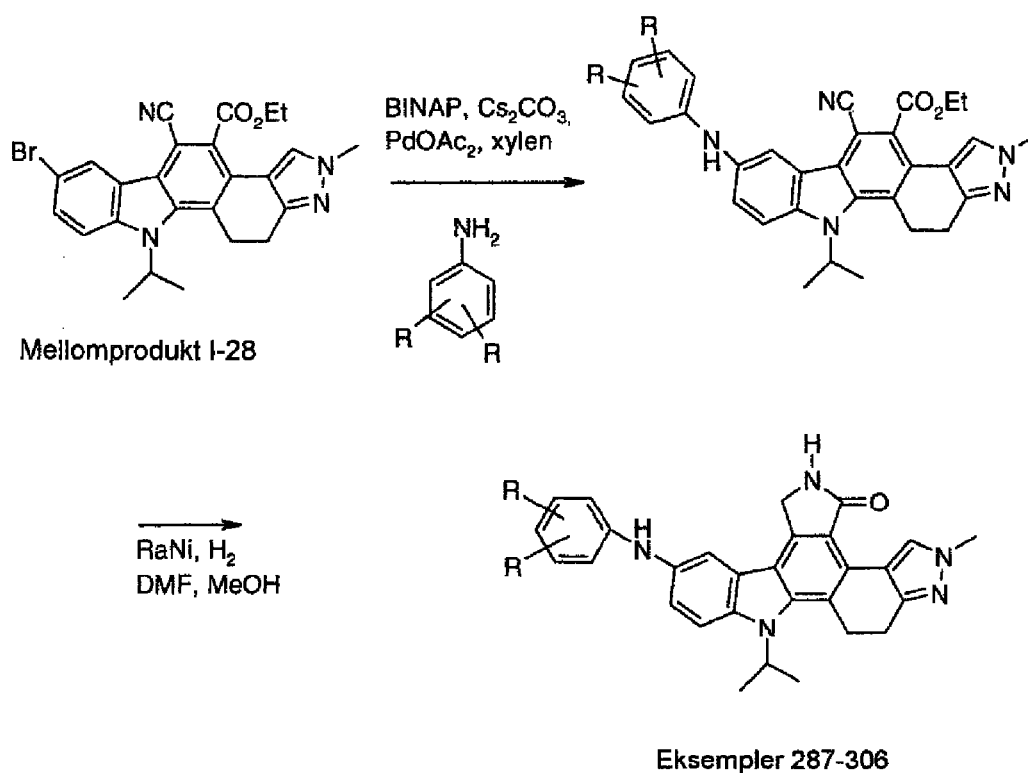
Skjemaer 13-15 viser fremstilling av cycliske eterderivater. Den cycliske

10 etergruppe ble innført ved dannelsen av et keto-ester-mellomprodukt fremstilt ved en standard Friedel-Crafts-type acyleringsreaksjon (beskrevet i U.S. Pat. nr. 6,630,500 og her). Alkyl-spacer mellom klorkarbonetyl og ester kan være substituert eller usubstituert. Keto-esteren ble deretter redusert til diol-mellomprodukt ved anvendelse av LiBH₄ i THF eller NaBH₄ i etanol. Ringen kan lukkes ved behandling med en syre så som

15 trifluoreddiksyre i diklormetan eller dikloretan. Som vist i Skjema 14 kan R²-gruppen innføres etter innføring av den cycliske eter ved anvendelse av en base og en elektrofil eller som vist i Skjema 15, R²-gruppen kan innføres først, fulgt av dannelsen av den cycliske eter-ring.

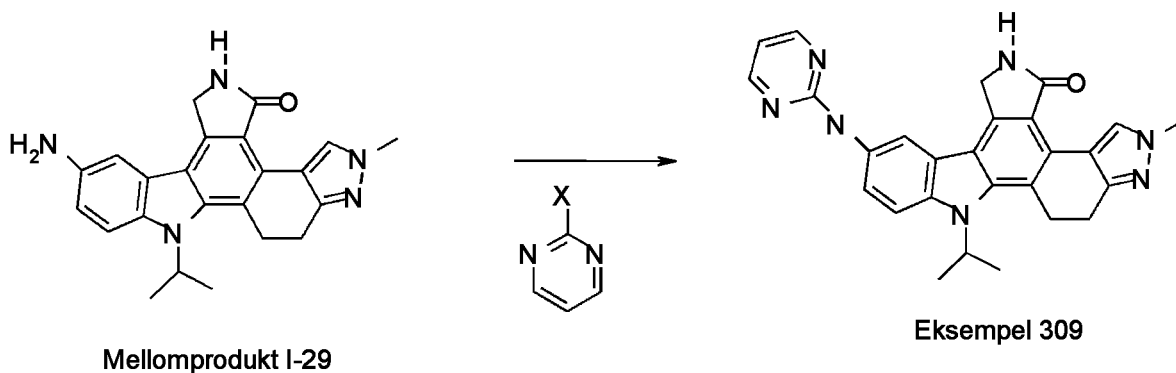
Skjema 16.

Skjema 16 viser fremstilling av oksim- og hydrazon-derivater (så som Eksempler 29, 169, 236-286 og 277-300) fra det passende aldehyd eller keton ved anvendelse av standard prosedyrer kjent på området.

Skjema 17.

Skjema 17 viser fremstilling av arylaminderivater, så som Eksempler 287-306. Arylamin-reagenset blir koblet med brom-mellomproduktet fulgt av laktam-dannelse ved anvendelse av RaNi og hydrogen i DMF/MeOH.

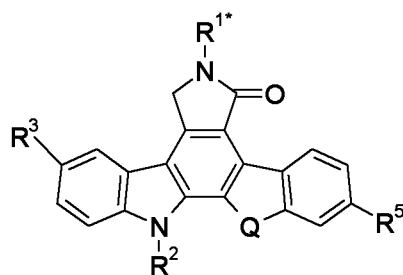
5 Skjema 18.



Skjema 18 viser en rute for fremstilling av heteroarylaminderivater, så som Eksempler 309-318. Amino-mellomprodukter I-29 og I-37 ble fremstilt ved alkylering av de passende cyano-estere med det passende alkyljodid eller -bromid fulgt av nitrering og påfølgende RaNi -reduksjon for å gi amino-laktam. Omsetning av amino-laktam-mellomprodukt med et passende heteroarylbromid eller -klorid produserte de ønskede forbindelser.

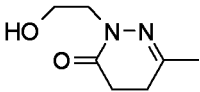
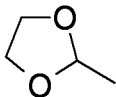
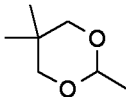
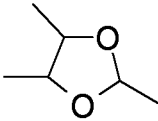
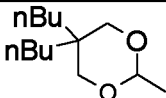
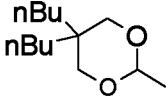
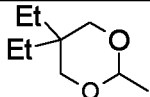
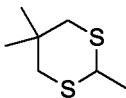
15 Eksempler

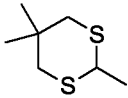
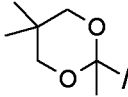
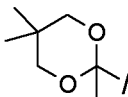
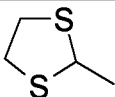
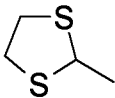
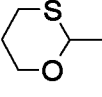
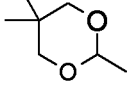
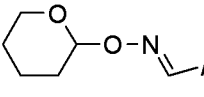
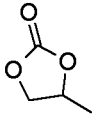
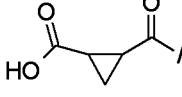
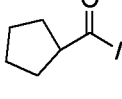
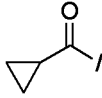
Andre trekk ved oppfinnelsen vil bli klare i løpet av de følgende beskrivelser av eksempler på utførelsesformer som vist i de følgende Tabeller 1-3. Forbindelsene i Tabeller 1-3 viser aktivitet ved målene beskrevet her i konsentrasjoner i området fra 0,1 nM til 10 μM .

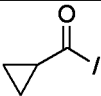
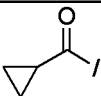
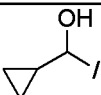
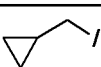
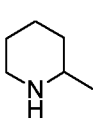
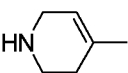
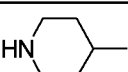
Tabell 1

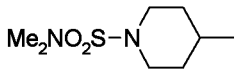
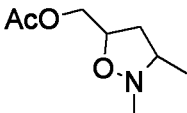
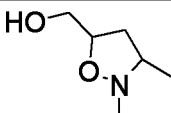
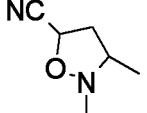
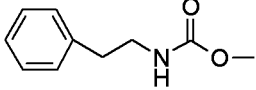
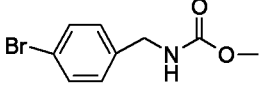
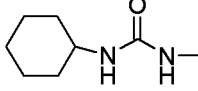
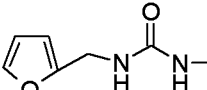
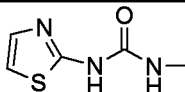
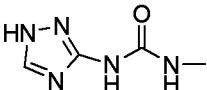
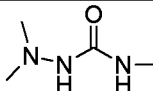
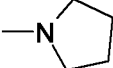
*R¹ er H hvis ikke angitt på annen måte

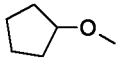
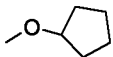
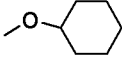
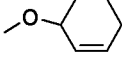
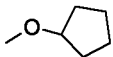
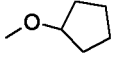
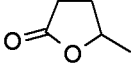
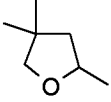
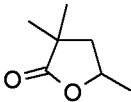
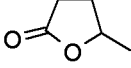
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
1†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
2†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
3†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
4†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
5†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
6†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
7		H	CH ₂ CH ₂	OMe
8†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
9		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
10		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

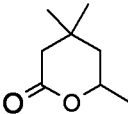
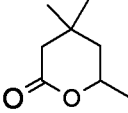
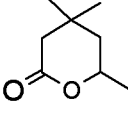
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
11		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
12†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
13†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
14†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
15†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
16†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
17†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
18†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
19†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
20†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
21†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H

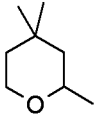
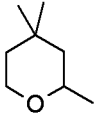
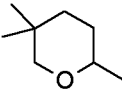
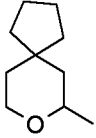
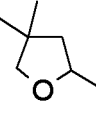
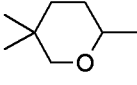
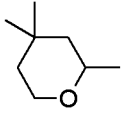
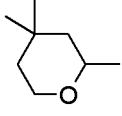
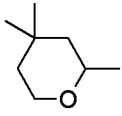
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
22†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
23†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
24†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
25†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
26†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
27†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
28		H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
29		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
30	N≡C-N(H)CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
31		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
32		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
33†		H	CH ₂	H
34†		H	CH ₂	H

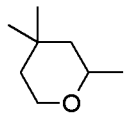
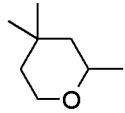
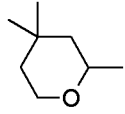
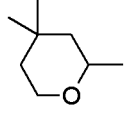
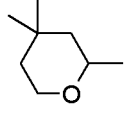
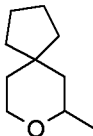
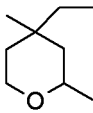
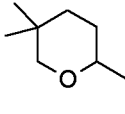
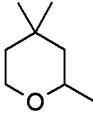
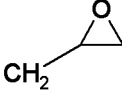
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
35†		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
36†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)- cyklopropyl	CH ₂	H
37†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
38†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
39†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)- CH ₃	CH ₂	H
40†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
41		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
42†		H	CH ₂	H
43		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
44†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
45†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
46†	boc-N- 	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
47†	MeO ₂ S-N- 	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H

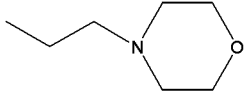
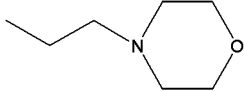
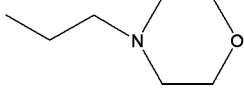
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
48†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
49†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCO- CH ₃	CH ₂	H
50†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
51†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
52		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
53		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
54		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
55		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p- metoksyfenyl) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
56		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
57		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p- metoksyfenyl) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
58		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
59	F	H	CH ₂ CH ₂	

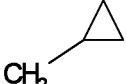
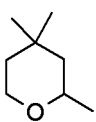
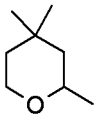
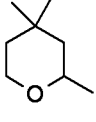
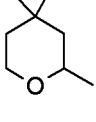
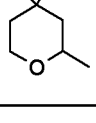
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
60		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
61	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
62	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
63	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
64	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O- CH(CO ₂ Me) ₂
65	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH[(CH ₂) ₃ - OEt] ₂
66	H		CH ₂ CH ₂	
67	H	H	CH ₂ CH ₂	
68†		(CH ₂) ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ - CO ₂ CH ₃	CH ₂	H
69		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
70		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
71		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

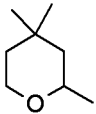
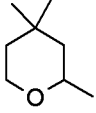
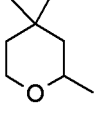
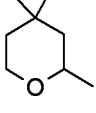
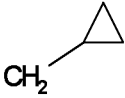
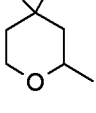
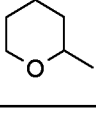
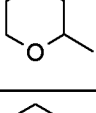
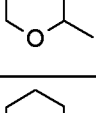
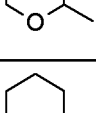
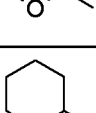
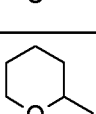
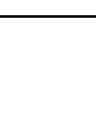
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
72		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
73		Et	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
74†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
75		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
76†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
77†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
78†		H	CH ₂	H
79†		H	CH ₂	H
80		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
81		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
82		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
83		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

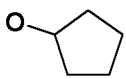
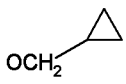
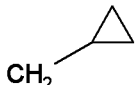
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
84	 enkel isomer (-)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
85	 enkel isomer (+)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
86†		H	CH ₂	H
87†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
88†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
89†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
90†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
91†		H	CH ₂	H
92†		CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
93†		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
94†		CH ₃	CH ₂	H

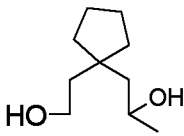
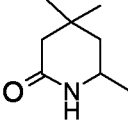
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
95†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
96†		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂	H
97†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
98†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
99†		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂	H
100		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
101		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
102		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
103		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
104			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
105		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

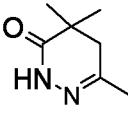
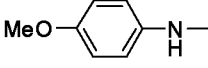
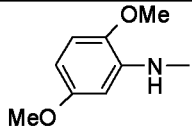
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
106		(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
107		(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
108		(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
109		(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
110		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
111		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
112		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTHP	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
113		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
114		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
115			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
116		 *og R ¹ er 	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
117		CH ₂ CH=CHEt	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
118		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
119		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
120		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
121		CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
122			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
123		CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
124		(CH ₂) ₃ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
125		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
126		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
127		(CH ₂) ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
128		(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

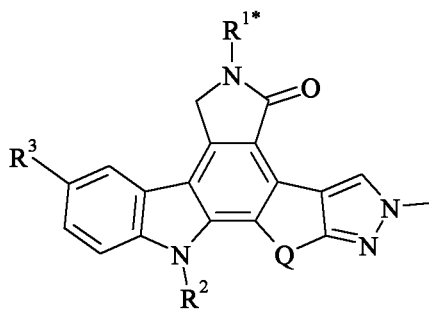
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
129		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
130		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
131		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
132			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
133		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
134		H	CH ₂ CH ₂	OH
135		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OH
136		H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
137		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
138		H	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
139		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
140		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OE _t

Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
141		H	CH ₂ CH ₂	
142		H	CH ₂ CH ₂	
143		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CN
144		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
145		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ - CH=CH ₂
146		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ - CH=CH ₂
147		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
148		(CH ₂) ₄ CN	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
149		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
150		CH ₃ *R ¹ er Me	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
151		CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
152		CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
153			CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr

Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
154		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
155		CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
156		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
157		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
158			CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
159		H	CH ₂ CH ₂	OH
160		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OMe
161		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OEt
162		H	CH ₂ CH ₂	OEt
163		H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
164		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
165		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
166		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
167†		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H

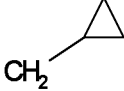
Eks. nr.	R ³	R ²	Q	R ⁵
168†		H	CH ₂	H
169†	CH ₃ ON=C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
170		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
171		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

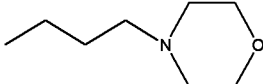
† = sammenlikningseksempel

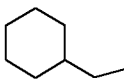
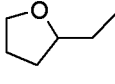
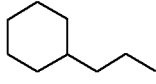
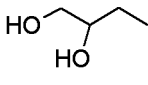
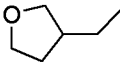
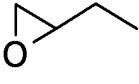
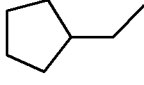
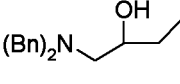
Tabell 2

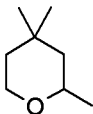
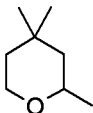
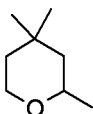
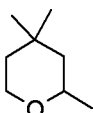
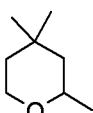
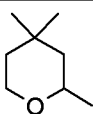
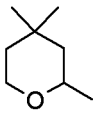
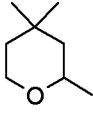
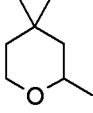
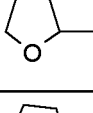
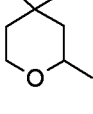
*R¹ er H hvis ikke på annen måte angitt

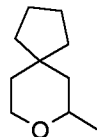
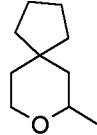
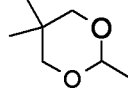
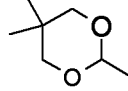
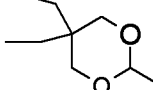
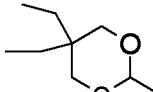
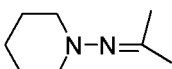
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
172		H	CH ₂ CH ₂
173		H	CH ₂ CH ₂
174		H	CH ₂ CH ₂
175		H	CH ₂ CH ₂
176		H	CH ₂ CH ₂
177		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
178		(CH ₂) ₃ CN	CH ₂ CH ₂
179		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
180		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

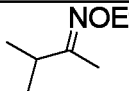
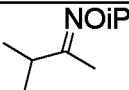
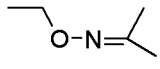
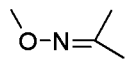
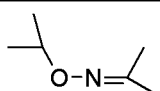
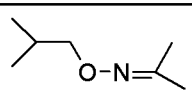
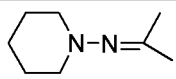
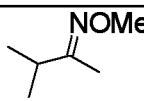
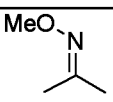
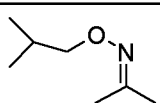
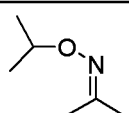
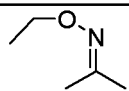
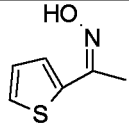
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
181		CH ₃	CH ₂ CH ₂
182		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂
183		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
184		CH ₂ CH ₂ OEt	CH ₂ CH ₂
185		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
186		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
187			CH ₂ CH ₂
188		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
189		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
190		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂
191		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂
192			CH ₂ CH ₂
193		CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
194		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃	CH ₂ CH ₂

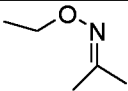
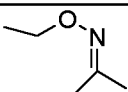
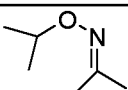
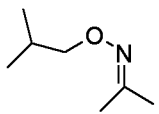
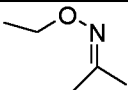
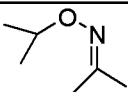
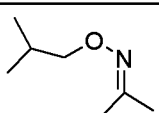
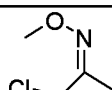
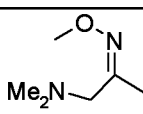
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
195		CH ₂ CH ₂ CH ₂ - N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
196			CH ₂ CH ₂
197		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
198	 enkel isomer	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
199	 enkel isomer	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
200		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
201		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
202	 enkel isomer	iPr	CH ₂ CH ₂
203	 enkel isomer	iPr	CH ₂ CH ₂
204	 enkel isomer		CH ₂ CH ₂
205	 enkel isomer		CH ₂ CH ₂

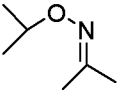
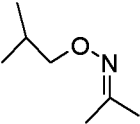
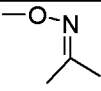
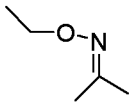
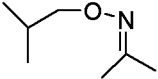
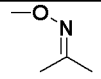
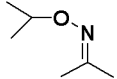
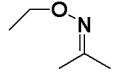
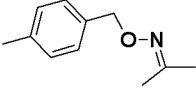
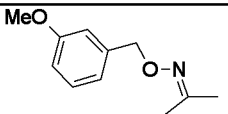
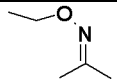
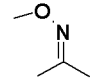
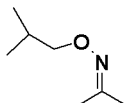
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
206		CH ₂ CH=CMe ₂	CH ₂ CH ₂
207			CH ₂ CH ₂
208		CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ CH ₂
209		H *R ¹ er C(=O)CH ₃	CH ₂ CH ₂
210			CH ₂ CH ₂
211			CH ₂ CH ₂
212			CH ₂ CH ₂
213			CH ₂ CH ₂
214			CH ₂ CH ₂
215			CH ₂ CH ₂
216		(Bn) ₂ N- 	CH ₂ CH ₂
217	 enkel isomer	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
218	 enkel isomer	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

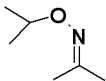
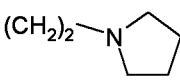
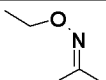
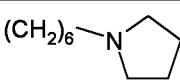
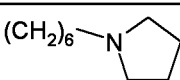
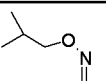
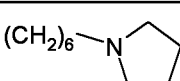
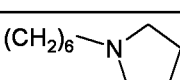
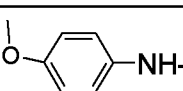
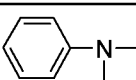
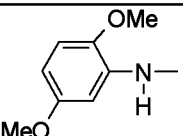
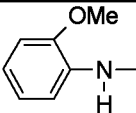
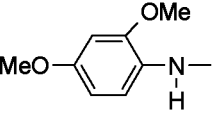
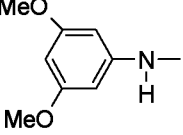
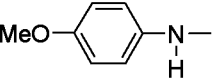
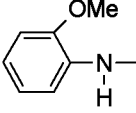
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
219		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂
220		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
221		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
222		CH ₃	CH ₂ CH ₂
223		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
224		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
225			CH ₂ CH ₂
226		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
227		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
228		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
229		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

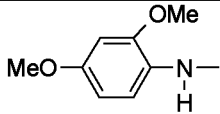
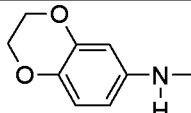
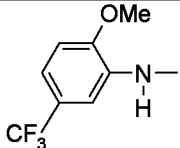
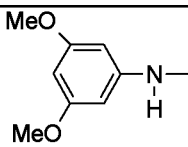
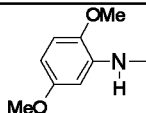
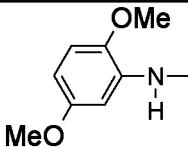
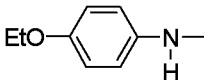
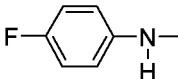
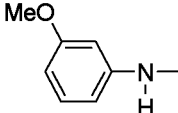
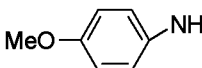
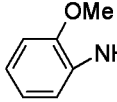
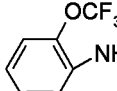
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
230		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
231		CH ₂ CH ₂ CH ₃ CN	CH ₂ CH ₂
232		H *R ¹ er C(=O)CH ₃	CH ₂ CH ₂
233		H	CH ₂ CH ₂
234		H *R ¹ er C(=O)CH ₃	CH ₂ CH ₂
235		H	CH ₂ CH ₂
236	CH ₃ ON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂
237	tBuON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂
238		H	CH ₂ CH ₂
239	EtON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂
240	Me ₂ HCCH ₂ ON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂
241	CH ₂ =CHCH ₂ ON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂
242	HON=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂

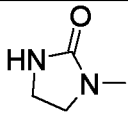
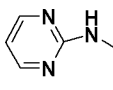
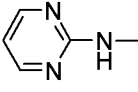
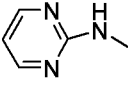
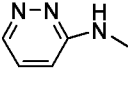
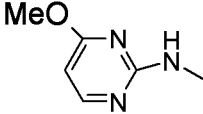
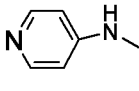
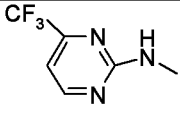
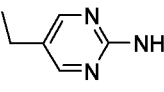
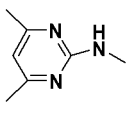
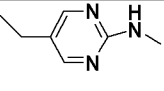
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
243		H	CH ₂ CH ₂
244		H	CH ₂ CH ₂
245	CH ₃ SO ₂ NH-N= 	H	CH ₂ CH ₂
246		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
247		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
248		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
249		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
250		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
251		H	CH ₂ CH ₂
252		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
253		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
254		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
255		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
256		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

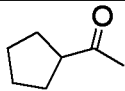
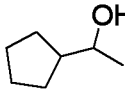
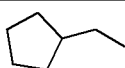
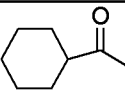
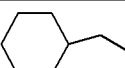
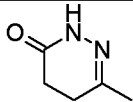
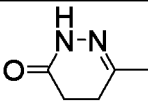
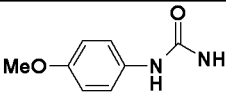
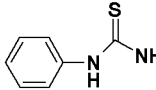
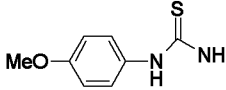
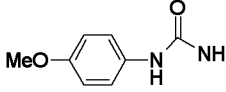
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
257		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
258		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
259		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
260		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
261		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
262		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
263		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
264		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
265		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
266		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
267		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
268		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

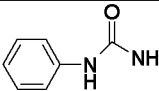
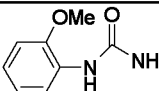
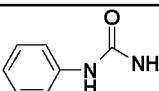
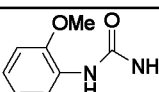
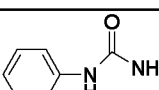
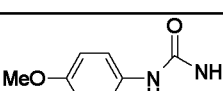
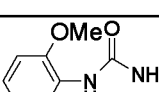
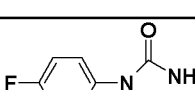
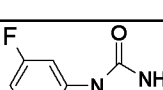
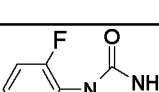
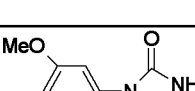
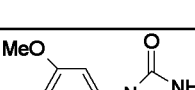
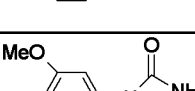
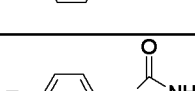
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
269		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
270		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
271		CH ₃	CH ₂ CH ₂
272		CH ₃	CH ₂ CH ₂
273		CH ₃	CH ₂ CH ₂
274		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
275		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
276		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
277		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
278		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
279		(CH ₂) ₂ -N	CH ₂ CH ₂
280		(CH ₂) ₂ -N	CH ₂ CH ₂
281		(CH ₂) ₂ -N	CH ₂ CH ₂

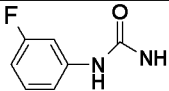
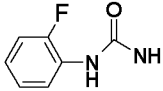
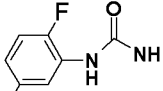
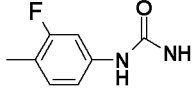
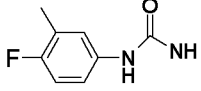
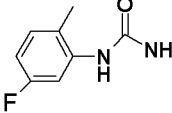
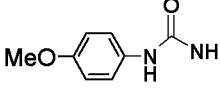
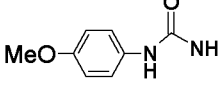
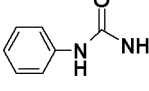
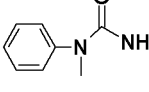
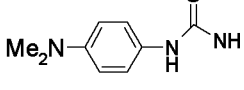
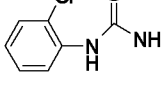
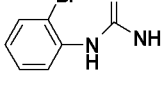
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
282			CH ₂ CH ₂
283			CH ₂ CH ₂
284			CH ₂ CH ₂
285			CH ₂ CH ₂
286			CH ₂ CH ₂
287		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
288		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
289		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
290		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
291		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
292		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
293		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
294		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

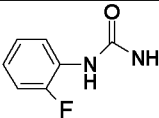
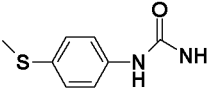
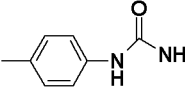
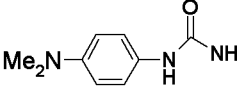
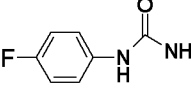
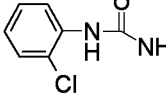
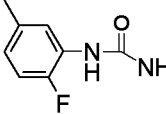
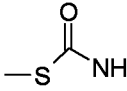
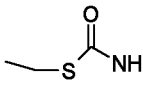
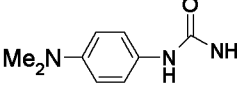
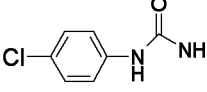
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
295		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
296		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
297		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
298		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
299			CH ₂ CH ₂
300		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
301		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
302		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
303		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
304		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
305		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
306		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

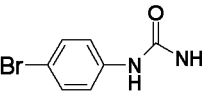
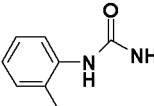
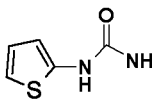
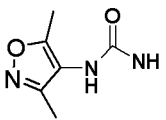
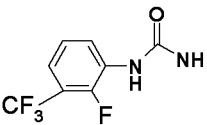
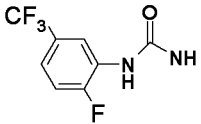
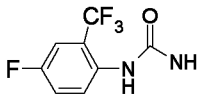
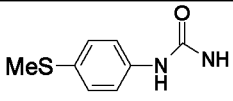
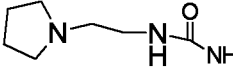
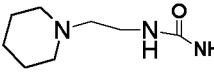
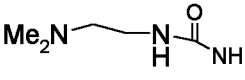
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
307		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
308		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
309		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
310		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
311		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
312		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
313		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
314		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
315		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
316		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
317		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
318		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
319			CH ₂ CH ₂
320			CH ₂ CH ₂

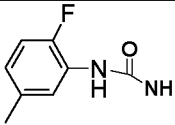
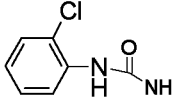
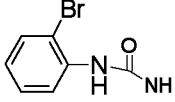
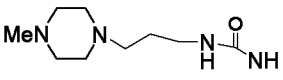
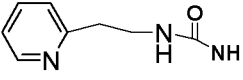
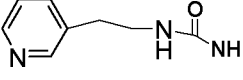
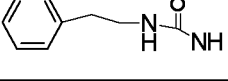
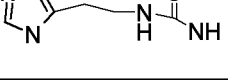
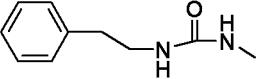
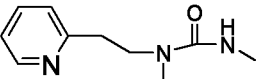
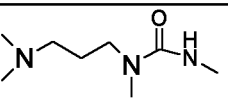
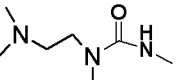
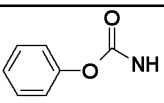
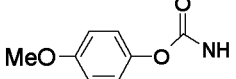
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
321		H	CH ₂ CH ₂
322		H	CH ₂ CH ₂
323		H	CH ₂ CH ₂
324		H	CH ₂ CH ₂
325		H	CH ₂ CH ₂
326		H	CH ₂ CH ₂
327		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
328		H	CH ₂ CH ₂
329		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
330		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
331		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
332		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
333		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
334		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

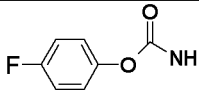
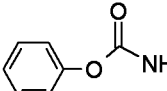
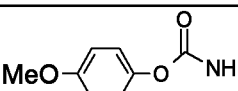
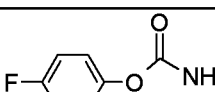
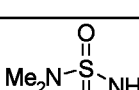
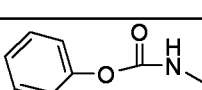
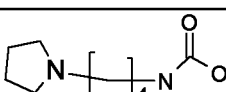
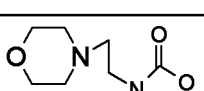
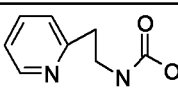
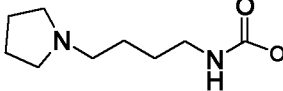
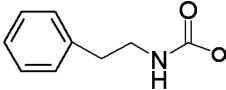
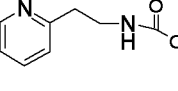
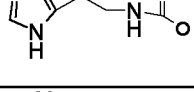
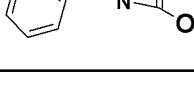
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
335		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
336		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
337		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
338		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
339		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
340		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
341		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
342		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
343		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
344		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
345		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
346		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
347		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
348		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

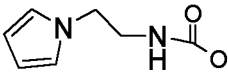
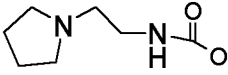
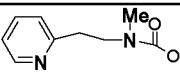
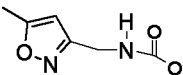
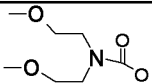
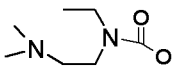
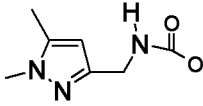
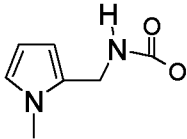
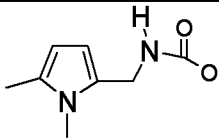
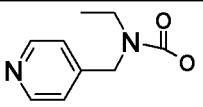
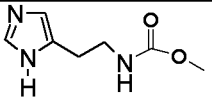
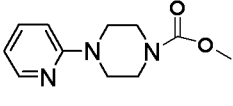
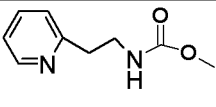
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
349		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
350		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
351		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
352		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
353		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
354		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
355		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
356		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
357		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
358		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
359		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
360		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
361		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

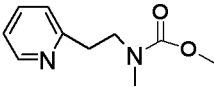
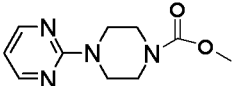
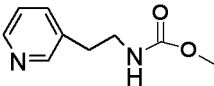
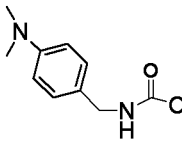
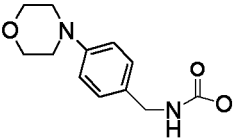
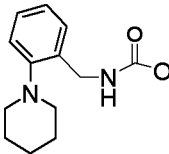
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
362		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
363		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
364		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
365		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
366		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
367		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
368		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
369		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
370		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
371		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
372		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

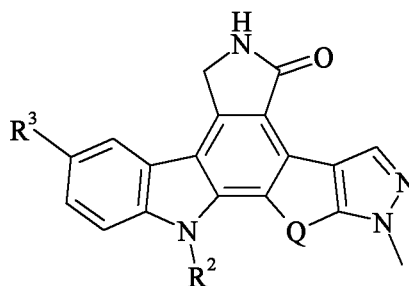
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
373		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
374		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
375		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
376		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
377		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
378		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
379		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
380		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
381		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
382		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
383		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

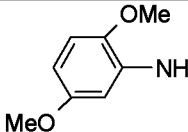
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
384		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
385		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
386		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
387		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
388		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
389		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
390		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
391		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
392		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
393		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
394		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
395		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
396		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
397		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

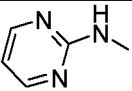
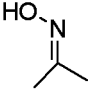
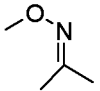
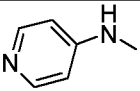
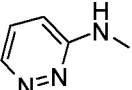
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
398		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
399		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
400		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
401		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
402		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
403		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
404		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
405		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
406		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
407		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
408		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
409		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
410		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
411		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Eks. nr.	R ³	R ²	Q
412		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
413		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
414		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
415		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
416		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
417		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
418		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
419		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
420		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
421		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
422		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
423		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
424		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

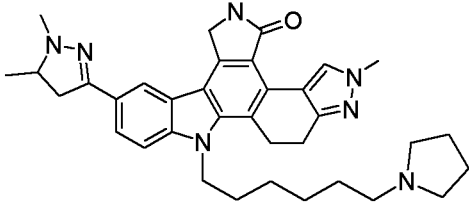
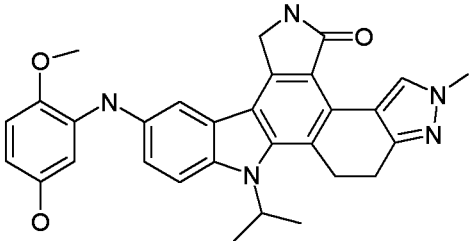
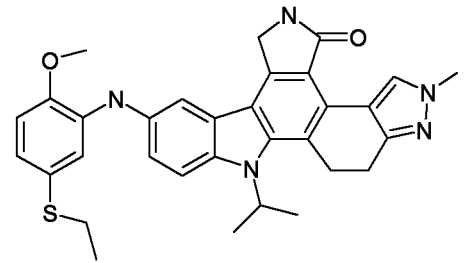
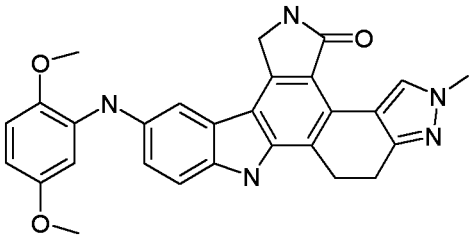
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
425		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
426		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
427		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
428		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
429		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
430		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Tabell 3

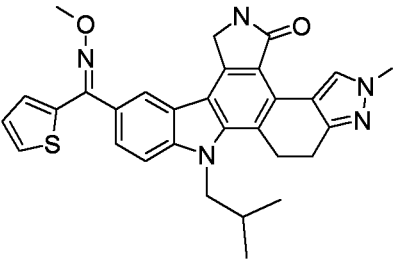
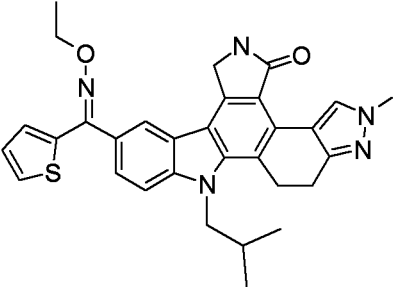
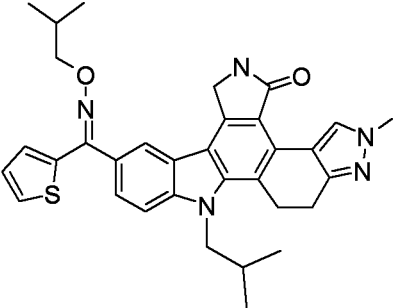
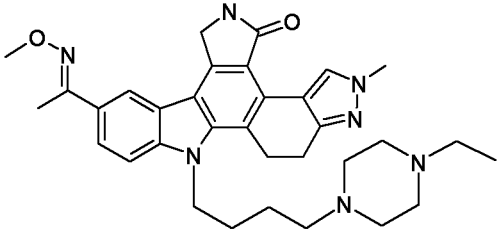
Eks. nr.	R ³	R ²	Q
431		H	CH ₂ CH ₂
432		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
433		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
434			CH ₂ CH ₂
435		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
436		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
437		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
438		CH ₃	CH ₂ CH ₂
439			CH ₂ CH ₂
440		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
441		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
442		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
443		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Eks. nr.	R ³	R ²	Q
444		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
445		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
446		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
447		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
448		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

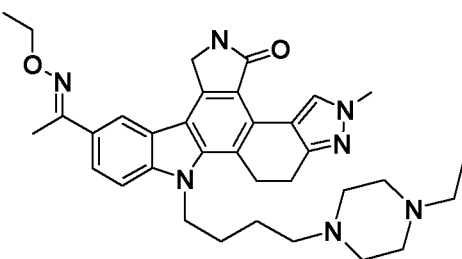
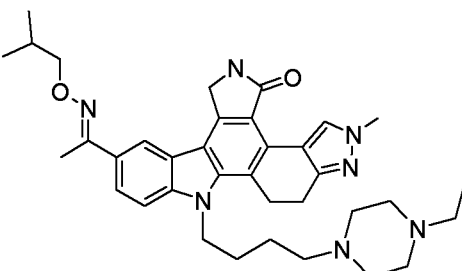
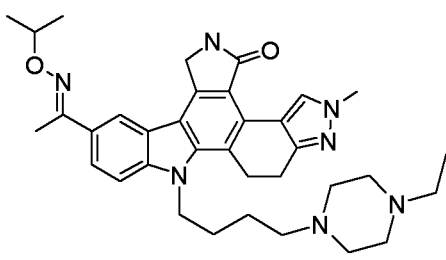
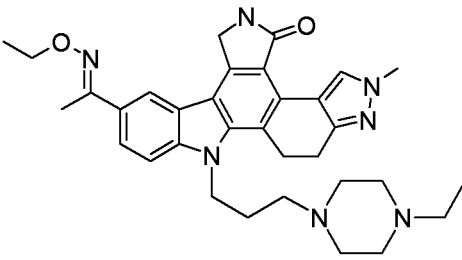
Tabell 4

Eksempel nr.	Struktur	MS m/e (M + 1)
449		578
450		508
451		552
452		480

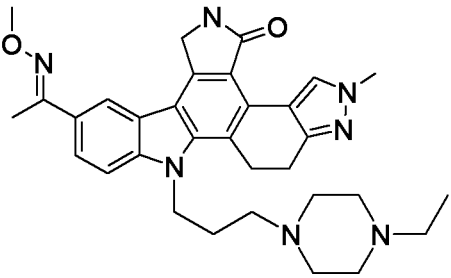
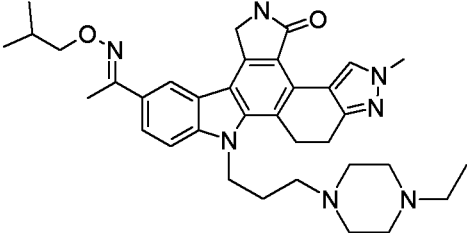
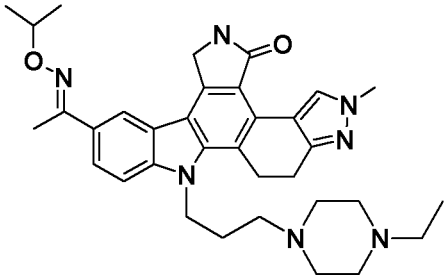
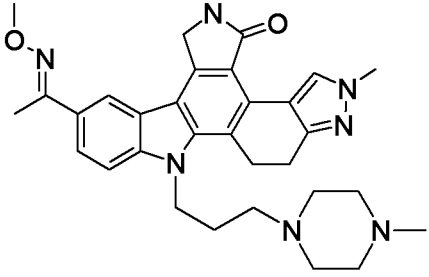
76

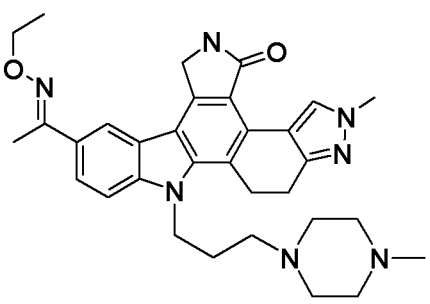
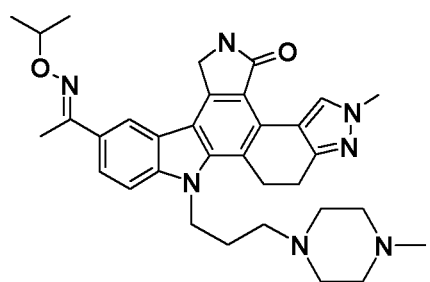
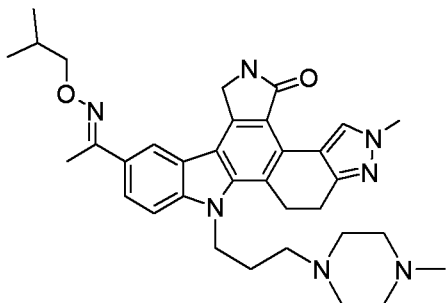
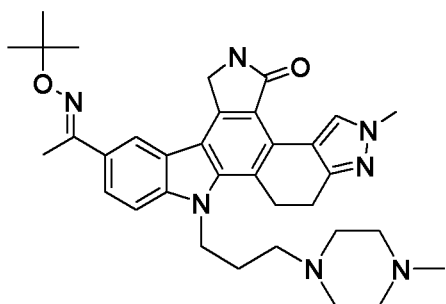
453		524
454		538
455		566
456		568

77

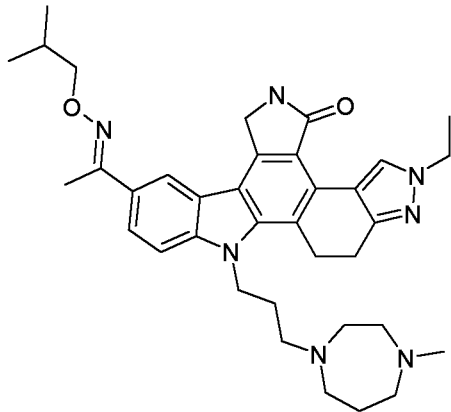
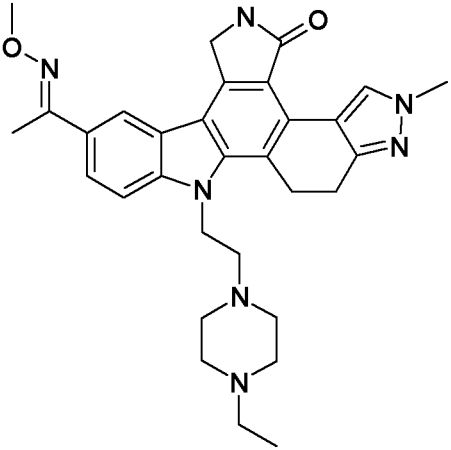
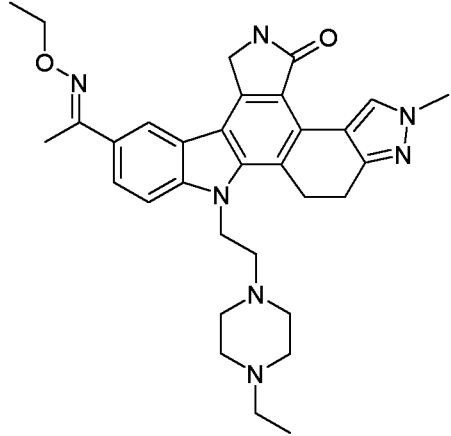
457		582
458		610
459		596
460		568

78

461		554
462		596
463		582
464		540

465		554
466		568
467		582
468		582

80

469		610
470		540
471		554

Generell prosedyre for sammenlikningseksempler 1-3.

Til en suspensjon av diol-mellomprodukt I-1 (1 ekvivalent) i enten den passende alkohol eller den passende alkohol med enten metylenklorid eller kloroform, ved romtemperatur i et reaksjonsrør ble langsomt satt trifluoreddiksyreanhydrid (1-2 ekv.).

- 5 Røret ble spylt med nitrogen og lukket stramt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1-2 timer, deretter oppvarmet til 80°C i 2-60 timer og overvåket for forsvinning av utgangsmateriale ved HPLC. Etter fullføring av reaksjonen fikk blandingen avkjøles til romtemperatur, og ble konsentrert og opparbeidet ved enten utgnidning av residuet med eter eller oppsamling av det resulterende utfelte stoff ved filtrering eller ekstraksjon av
- 10 produktet fra reaksjonsblandingen med et egnet organisk løsningsmiddel. Det faste produktet ble rensset ved utgnidning med eter eller ved "flash" kromatografi på silikagel ved anvendelse av etylacetat eller en blanding av etylacetat og heksan.

- Sammenlikningseksempel 1. Hvitt fast stoff ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,87 (t, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (m/e) 469 (M + 1).
- 15

- Sammenlikningseksempel 2. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,89 (d, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS (m/e) 469 (M + Na).
- 20

- Sammenlikningseksempel 3. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,51 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,79 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67-7,80 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 505 (M+Na) $^+$.
- 25

Generell metode for sammenlikningseksempler 4-6

- 30 Til en godt omrørt suspensjon av mellomprodukt-diol I-1 (0,150 g, 0,37 mmol) i 7 ml metylenklorid ble satt sekvensielt trifluoreddiksyreanhydrid (0,395 g, 1,88 mmol) og N-metylmorfolin (0,152 g, 1,5 mmol) ved 5°C under argonatmosfære. Den resulterende suspensjon ble videre omrørt ved romtemperatur i 3 timer og lavtkokende løsningsmidler

ble fjernet under vakuum. Det faste stoffet ble suspendert i 70 ml acetonitril og overskudd av amin eller amid ble tilsatt og deretter tilbakeløpskokt i 18 timer og acetonitril ble fjernet under vakuum. Det rå materialet ble oppløst i en blanding av THF og MeOH (1:1 forhold, 7 ml) og behandlet med 10 ml 0,5 M løsning av NaOMe i MeOH. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og lavtkokende løsningsmidler ble fjernet under vakuum og reaksjonsblandingen ble behandlet med vann. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket for å gi det rå faste stoffet. Det rå materialet ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi ved anvendelse av 5% MeOH i metylenklorid for å oppnå rent produkt.

Sammenlikningseksempel 4. ^1H NMR (CD_3) $_2\text{SO}$ δ : 1,86-1,99 (m, 2H), 2,0-2,46 (m,m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,35-3,47 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 4H), 4,71-4,73 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 466 (M+1).

Sammenlikningseksempel 5. ^1H NMR (CD_3) $_2\text{SO}$ δ : 1,68 (br s, 4H), 1,90-1,92 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 3,09-3,22 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,65-4,74 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 480 (M+1).

Sammenlikningseksempel 6. ^1H NMR (CD_3) $_2\text{SO}$ δ : 1,91-1,93 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,69-4,74 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,46 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Eksempel 7. Til en omrørt løsning av etanolamin (43,9 μL , 0,729 mmol) i THF (4 ml) ble satt natriumhydrid (17,5 mg, 0,729 mmol) ved romtemperatur under nitrogen.

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og en løsning av ester-mellomprodukt I-2 (166 mg, 0,243 mmol) i THF (4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble behandlet med vann, ekstrahert med metylenklorid og vasket med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum hvilket ga et gult residuum. Residuet ble oppløst i metylenklorid og avkjølt til 0°C i et isbad. Tionylklorid (70,9 μL , 0,972 mmol) ble langsomt tilsatt dråpevis. Blandingen ble rød-oransje av farge og ble oppvarmet til romtemperatur i 1,5 timer.

Blandingen ble fortynnet med etylacetat, hellet over is og nøytralisert med fast kaliumkarbonat til pH 9. Det faste presipitatet som ble dannet ble oppsamlet ved filtrering og rensset ved preparativ TLC på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/ kloroform, hvilket ga et gulaktig-gyldenbrunt fast stoff (10,3 mg, 10% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6):
 5 d 2,85 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 424 (M+1) $^+$.

Sammenlikningseksempel 8. 3-brom-mellomprodukt I-3 (0,224 g), etylakrylat (170 μL), Pd(II)acetat (3,5 mg), tri(O)tolyfosfin (18,6 mg) og TEA (0,3 ml) i tørr DMF (3,2 ml) ble
 10 oppvarmet til 90°C i 21 timer. Det gråfargede pulver som ble dannet ble oppsamlet og fortynnet med metylenklorid (15 ml), vasket med 2% sitronsyre og NaCl-løsning og tørket. Avdampning av løsningsmidlet ga en mørkebrun gummi, utgnidning ga et oransje, fast stoff. ^1H NMR viste produktet. Vinylester-mellomprodukt (120 mg) ble blandet med 60 μL hydrazin, i 200 μL av etanol og oppvarmet til 70°C i 3 timer. Den brune gummi
 15 oppnådd ble fortynnet med etylacetat. En mørkfarget gummi som ble felt ut ble kastet. Etylacetat-løsningen ble inndampet og et skumaktig fast stoff ble oppnådd. HPLC viste tilstedeværelse av 60% produkt; MS m/e 453 (M+1) $^+$.

Eksempel 9.

20 Trinn A. Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (0,47 g, 0,00353 mol) i 1,2-dikloretan (5 ml) ble satt 3-karbometoksypropionylklorid (0,43 ml, 0,00353 mol). Reaksjonen ble gradvis homogen. En suspensjon av mellomprodukt I-4 (0,5 g, 0,00141 mol) ble satt til blandingen. Den oransje reaksjonsblanding ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over is og konsentrert HCl
 25 ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 30 min. og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering (0,52 g, 79% utbytte).

Trinn B. Til en omrørt løsning av produktet fra trinn A (40 mg, 0,08 mmol) i DMF (5 ml) under nitrogen ble satt hydrazin (11,7 ml, 0,242 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over og overvåket for forsvinning av utgangsmateriale ved HPLC.
 30 Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert i vakuum til en olje. Produktet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga produktet som et gyldenbrunt, fast stoff (22% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6): d 2,86 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (d,

1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI): m/e 451 (M+1)⁺.

Eksempel 10. Estermellomproduktet produsert i trinn A Eksempel 9, (110 mg, 0,222 mmol) oppløst i DMF (3 ml) ble plassert i et lukket glass reaksjonsrør. Metyl- hydrazin (35,4 uL, 0,666 mmol) ble satt til reaksjonsblandingen og røret ble lukket og oppvarmet til 80°C i 96 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket etterlot en gul olje. Vann ble satt til oljen og et presipitat ble dannet som ble oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble renset ved preparativ TLC-kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/ kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (12% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 2,50 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,8 (s, 1H); MS (ESI): m/e 465 (M+1)⁺.

Eksempel 11. Denne forbindelsen ble fremstilt ved en lignende metode som i Eksempel 9 ved anvendelse av esteren fra trinn A (110 mg, 0,259 mmol) og 2-hydroksyetylhydrazin (52,6 uL, 0,777 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100 °C i 48 timer. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot en oransje olje som ble renset ved preparativ TLC kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/ kloroform, hvilket ga et gult, fast stoff (38 mg, 30% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 2,56 (dd, 2H), 2,85 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 3,16 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,79 (s, 1H); MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

Syntese av aldehyd-mellomprodukt I-5.

Til en suspensjon av indenokarbazol-mellomprodukt I-40 (8,0 g, 0,258 mol) i acetonitril (300 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt etylakrylat (4,19 ml, 0,387 mol) fulgt av 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU) (1,93 ml, 0,013 mol). Etter tilsetning av DBU endret reaksjonsblandingen farge fra oransje til grønn. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Blandingen forble heterogen gjennom hele forløpet av reaksjonen og ble mørk av farge. En liten aliquot ble fjernet etter 18 timer og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. ¹H NMR av prøven viste at intet utgangsmateriale var igjen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til

romtemperatur og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble vasket mange ganger med kald acetonitril og tørket i vakuum ved 55°C, hvilket ga et lysoransje, fast stoff (5,4 g, 78% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,72 (t, 3H, J = 6. 8), 2,87 (m, 2H), 3,89 (q, 2H, J = 6,8), 4,49 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 3H), 7,50-7,73 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J = 7,33), 8,56 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, J = 7,33). Til en godt omrørt suspensjon av ester-mellomproduktet (10 g, 24,3 mmol) og 1,1-diklormetyl-metyleter (55,6 g, 488 mmol) i en blanding av metylenklorid (250 ml) og toluen (40 ml) ble satt tinn(IV)klorid (95,1 g, 365 mmol) (1 M løsning i metylenklorid). Etter 4,5 timers reaksjon ved romtemperatur ble reaksjonen stanset med vandig 2N HCl (150 ml) og metylenklorid og toluen ble fjernet under vakuum. Til det rå residuet ble satt en ytterligere mengde av 2N HCl (350 ml) og *t*-butylmetyl-metyleter (200 ml). Den resulterende suspensjon ble videre omrørt ved romtemperatur i 14 timer og filtrert, vasket med *t*-butylmetyl-metyleter. Det rå materialet ble suspendert i en blanding av etylacetat (125 ml) og tetrahydrofuran (125 ml) og omrørt i 14 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og vasket med kald etylacetat for å oppnå 8,4 g aldehyd. (79% utbytte). ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ: 0,98 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,92-5,08 (m, 4H), 7,25-7,45 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); MS m/e 439 (M+1).

Generell prosedyre for cykliske acetaler og tioacetal sammenlikningseksempler 12-27 og Eksempel 28.

En blanding av mellomprodukt I-5 (0,2 g, 0,45 mmol), diol eller tiol (> 4,5 mmol), *p*-toluensulfonsyre (0,13 g, 0,68 mmol) og amberlyst (1 g) i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon (3 ml) og toluen (25 ml) ble tilbaketilbakekokt ved anvendelse av Dean-Stark apparat i 2 dager og under argonatmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert, vasket med 1-metyl-2-pyrrolidinon og THF, deretter konsentrert. Den oljeaktige væske ble behandlet med vandig mettet NaHCO₃-løsning og det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann for å gi det rå materialet, som ble rensset ved silikagel- kolonnekromatografi hvilket ga rene produkter. Produktet (1 mmol) ble oppløst i THF (4 ml) og ble tilsatt litiumborhydrid (5 mmol) (1M løsning i THF) ved 0°C, deretter omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonen ble stanset med vandig NaHCO₃-løsning og ekstrahert med etylacetat (3 X 20 ml). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert, hvilket ga råproduktet, som ble rensset ved silikagel-kolonnekromatografi for å gi rent produkt.

Sammenlikningseksempel 12: ^1H NMR, (DMSO-d_6) δ : 1,82-2,00 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,65-4,80 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H);
5 MS m/e : 441 (M+1).

Sammenlikningseksempel 13: ^1H NMR, (DMSO-d_6) δ : 1,82-1,95 (m, 2H), 3,42-3,62 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,25-4,39 (d,d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,63-4,72 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 7,32-7,55, (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,69-7,82 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS m/e 455 (M+1).
10

Sammenlikningseksempel 14: ^1H NMR, (DMSO-d_6) δ : 0,80 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,97-2,33 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,69-3,76 (d,d 4H), 4,55 (s, 2H), 4,73-4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e 483 (M+1).
15

Sammenlikningseksempel 15: ^1H NMR, (DMSO-d_6) δ : 1,19-1,38 (4xd, 6H), 1,96-1,99 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,72-4,79 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e 469 (M+1).
20

Sammenlikningseksempel 16: MS m/e 529 (M+1).

Sammenlikningseksempel 17: MS m/e 487 (M+1).

Sammenlikningseksempel 18: MS m/e 609 (M+1).

25 Sammenlikningseksempel 19: MS m/e 567 (M+1).

Sammenlikningseksempel 20: MS m/e 511 (M+1).

Sammenlikningseksempel 21: MS m/e 557 (M+1).

Sammenlikningseksempel 22: MS m/e 515 (M+1).

Sammenlikningseksempel 23: MS m/e 539 (M+1).

30 Sammenlikningseksempel 24: MS m/e 497 (M+1).

Sammenlikningseksempel 25: MS m/e 515 (M+1).

Sammenlikningseksempel 26: MS m/e 473 (M+1).

Sammenlikningseksempel 27: MS m/e 471 (M+1).

Eksempel 28: MS m/e 497 (M+1).

Eksempel 29. Til mellomprodukt I-6 (30 mg, 0,07 mmol) i pyridin (0,5 ml) ble satt O-(tetrahydro-2H-pyran-2yl)hydroksylamin (33 mg, 0,282 mmol, 4 ekv.) og

5 reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100°C natten over. Reaksjonen ble konsentrert i vakuum, omrørt med vann, produktet oppsamlet og tørket ved 80°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO) 8,52(1H, s), 8,42(1H, s), 8,17(1H, s), 7,89(1H, d), 7,81(1H, d), 7,74(1H, d), 6,91(1H, s), 6,82(1H, d), 5,35(1H, s), 5,01(1H, t), 4,81(2H, s), 4,68(2H, d), 3,86(6H, m), 3,56(1H, m), 3,30(2H, m), 2,79(2H, m), 1,90(2H, m), 1,68(4H, m) MS m/e 526 (M+1)⁺

10

Eksempel 30. Aminometyl-mellomprodukt I-7 (50 mg, 0,11 mmol) ble satt til en omrørt løsning av 10,65 µl cyanogenbromid (0,11 mmol) i tørr eter (1 ml) ved -20°C

inneholdende vannfritt natriumkarbonat (23 mg, 0,22 mmol, 2 ekv.). Blandingen ble omrørt i 2 timer, fikk deretter oppvarmes til 0°C og overskudd av cyanogenbromid og
15 natriumkarbonat ble deretter tilsatt. Reaksjonen fikk oppvarmes til romtemperatur med omrøring natten over og ble deretter konsentrert. Residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med vann og saltvann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Prøven ble oppløst i DMF, suspendert på silikagel, konsentrert og deretter kromatografert på silikagel med metanol/metylen (95/5 økende til 9/1). Fraksjonene inneholdende produkt ble
20 konsentrert og deretter ble residuet utgidd med eter, oppsamlet og tørket. ¹H NMR (DMSO-d₆) d 8,40(1H, s), 7,95(1H, s), 7,85(1H, d), 7,72(1H, d), 7,50(1H, d), 7,29(1H, m), 6,90(1H, s), 6,75(1H, d), 4,98(1H, m), 4,78(2H, s), 4,65(3H, m), 4,25(2H, d), 3,83(3H, m), 3,32(1H, m), 2,75(2H, m), 1,30(6H, d) MS m/e = 481 (M+1)⁺

25 Eksempel 31. Til en omrørt løsning av mellomprodukt I-8 (3,46 g, 7,1 mmol) i DMF (30 ml) under nitrogen ble satt vinyl-tributyltinn (3,11 ml, 0,0113 mol) og diklorbis(trifenylfosfin)-palladium (0,49 g, 0,00071 mol). Blandingen ble oppvarmet ved tilbaketilbake natten over, deretter avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom celite og konsentrert i vakuum til en mørk olje. Denne oljen ble utgidd med eter og det
30 resulterende utfelte stoff ble oppsamlet og rensset ved "flash" kromatografi på silikagel ved anvendelse av heksan/ etylacetat (1:1) deretter etylacetat (100%), hvilket ga et gult, fast stoff (2,3 g, 63% utbytte). MS (ESI): m/e 515 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av dette produktet (0,44 g, 0,855 mmol) i THF (10 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt

osmium-tetroksid 8,55 ml, 0,855 mmol, 0,1 M løsning) og pyridin (0,55 ml, 6,84 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med metylenklorid og vasket med vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til et gult, fast stoff som ble renset ved "flash" kromatografi på silikagel, hvilket ga et gult, fast stoff (0,33 g, 72% utbytte). MS (ESI): m/e 549 ($M+1$)⁺. Til en omrørt suspensjon av denne diol (83 mg, 0,151 mmol) i benzen (8 ml) ble satt 1,1'-karbonyldiimidazol (48,9 mg, 0,302 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over, deretter avkjølt til romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff som ble utgitt med vann og oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble renset ved preparativ TLC-kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/ kloroform, hvilket ga et lyst gyldenbrunt fast stoff (25% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,73 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,11 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), MS (ESI): m/e 575 ($M+1$)⁺, 597 ($M+Na$)⁺.

Eksempel 32. Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (0,23 g, 1,76 mmol) i 1,2-dikloreten (5 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt 3-oksabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (0,19 g, 1,76 mmol) i 1,2-dikloreten (3 ml). Blandingen ble gradvis homogen og en suspensjon av I-4 (0,25 g, 0,705 mmol) i 1,2-dikloreten (3 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60 °C natten over. Ytterligere acyleringsmiddel (2 ekvivalenter) ble fremstilt og satt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble fortsatt oppvarmet ved 60 °C i ytterligere en time. Blandingen ble hellet over is og konsentrert HCl ble tilsatt. Det resulterende utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering og renset ved preparativ TLC-kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga et gulaktig-gyldenbrunt fast stoff (70% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,24 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (q, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,02 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺, 489 ($M+Na$)⁺.

30

Sammenlikningseksempler 33-36 ble fremstilt ved anvendelse av den generelle metoden ifølge Eksempel 32.

Sammenlikningseksempel 33. MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺

Sammenlikningseksempel 34. MS (ESI): m/e 407 (M+1)⁺

Sammenlikningseksempel 35. MS (ESI): m/e 479 (M+1)⁺

Sammenlikningseksempel 36. MS (ESI): m/e 505 (M+1)⁺

5 Sammenlikningseksempel 37. Denne forbindelsen ble fremstilt ved natrium-borhydrid-reduksjon av Sammenlikningseksempel 36. MS (ESI) m/e 439 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 38. Denne forbindelsen ble fremstilt ved behandling av
Sammenlikningseksempel 37 med TFA og trietylsilan i CH₂Cl₂. MS (ESI) m/e 423
10 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 39: Brom-mellomprodukt I-9 (68 mg, 0,139 mmol),
tributylstannyl-dioksen (104 mg, 0,277 mmol) og bis(trifenylfosfin)palladium-diklorid (5
mg) ble samlet i 2 ml vannfri N,N-dimetylformamid og oppvarmet ved 80°C i 16 timer.
15 Blandingen ble konsentrert på 700 mg silika og påført på et sjikt av silika. Medium trykk
væskerkromatografi ved anvendelse av en gradient av 1-3% metanol:diklormetan ga 47 mg
av et gult fast stoff. NMR (DMSO-d₆) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6-7,75
(m, 3H), 7,3-7,45 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,75 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,3 (br s,
2H), 4,15 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ES⁺): 495 (M+1).

20

Sammenlikningseksempel 40: Omtrent 40 mg av sammenlikningseksempel 39 ble omrørt
i tre timer og deretter oppvarmet til tilbakeløp i to timer med 40 mg kaliumkarbonat i 50
ml metanol:vann (25:1). Løsningen ble konsentrert til omtrent 5 ml. 10 ml vann ble tilsatt
og løsningen ble avkjølt til 0°C og produktet oppsamlet ved filtrering. Det hvit-gule faste
25 stoff ble vasket med vann og tørket i vakuum, hvilket ga 28 mg av produktet. NMR
(DMSO-d₆) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6-7,75 (m, 3H), 7,35-7,5 (m, 2H),
7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,8 (br s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,53 (br
s, 2H), 2,0 (m, 2H).

30 Eksempel 41. I et lukket reaksjonsrør ble brom-mellomprodukt I-10 (50 mg, 0,109 mmol)
i DMF (1 ml) ble satt bis(trifenylfosfin)palladium(II) klorid (4 mg, 0,005 mmol, 5 mol%)
og 2-(tributylstannyl)-5,6-dihydro-[1,4]-dioksin (82 mg, 0,218 mmol) og oppvarmet til
90°C natten over. DMF ble fjernet ved redusert trykk og residuet oppløst i etylacetat,

vasket med natriumbikarbonat, saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat.

Tørkemidlet ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet inndampet. Produktet ble rensset ved kromatografi på silikagel ved anvendelse av etylacetat/heksaner (70% økende til 100% etylacetat). Fraksjonene inneholdende produkt ble konsentrert og det oppnådde faste stoffet ble tørket ved 80°C i 12 timer. MS m/e 467 (m+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 42. Denne forbindelsen ble fremstilt på samme måte som

eksempel 41 ved anvendelse av brom-mellomprodukt I-11. ¹H NMR (DMSO-d₆)

11,90(1H, s), 9,22(1H, d), 8,41(1H, s), 7,92(1H, m), 7,53(2H, s), 7,28(1H, s), 6,98(2H, m), 4,92(2H, s), 4,30(2H, m), 4,10(4H, m), 3,89(3H, s). MS m/e 425 (m+1)⁺.

Eksempel 43. Til mellomprodukt I-12 (100 mg) i DMF (1 ml) ble satt palladiumhydroksid

(5 mg) og én dråpe av konsentrert HCl. Reaksjonsblandingen ble hydrogenert på et Parr-

apparat ved 3,5 kg/cm² i 5 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet

konsentrert i vakuum. Det oppnådde faste stoffet ble utgnidd med eter, oppsamlet og tørket. MS m/e 496 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 44. Denne forbindelsen ble fremstilt på lignende måte som

sammenlikningseksempel 40 ved anvendelse av mellomprodukt I-9 og 1,2,5,6-

tetrahydropyridin-4-boronsyre. MS m/e 450 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 45. Denne forbindelsen ble fremstilt fra

sammenlikningseksempel 44 ved hydrogenering over palladium på karbon. MS m/e 452 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 46-48 ble fremstilt fra sammenlikningseksempel 45 ved behandling med den passende elektrofil.

Sammenlikningseksempel 46. MS m/e 452 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 47. MS m/e 530 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 48. MS m/e 559 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 49.

Trinn A: Til en godt omrørt suspensjon av mellomprodukt I-13 (4,4 g, 11,9 mmol) i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon (51 ml) og metylenklorid (51 ml) ble satt sekvensielt trietylamin (2,99 g, 29,6 mmol), en katalytisk mengde av 4-(dimetylamino)pyridin (0,2 g) og eddiksyreanhydrid (3,04 g, 29,8 mmol) ved romtemperatur. Etter 16 timer ved romtemperatur ble reaksjonen stanset med vann (150 ml) og metylenkloridet ble fjernet under vakuum. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket for å gi produktet (4,5 g, 90% utbytte). ^1H NMR, (DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,06-2,18 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,75-4,87 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,27-7,78 (m, 6H), 8,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,51 (d, 2H).

Trinn B: Til en godt omrørt suspensjon av produktet fra trinn A (0,5 g, 1,21 mmol) og 1,1-diklormetyl-metyleter (1,39 g, 12,19 mmol) i en blanding av metylenklorid (42 ml) og toluen (5 ml) ble satt tinn(IV)klorid (2,37 g, 9,11 mmol), (1 M løsning i metylenklorid) ved romtemperatur. Reaksjonen ble videre omrørt ved romtemperatur i 4 timer og ved 50°C i 45 min., deretter ble reaksjonen stanset ved romtemperatur med vandig 2N HCl (25 ml). Metylenklorid ble fjernet under vakuum og det vandige laget ble utgnidd med *t*-butylmetyl-metyleter (30 ml) ved romtemperatur i 14 timer. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og *t*-butylmetyl-metyleter og deretter tørket for å oppnå råproduktet, som ble utgnidd med *t*-butylmetyl-metyleter (20 ml), hvilket ga produktet (0,43 g, 81% utbytte). ^1H NMR, (DMSO- d_6) δ : 2,00 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,76-4,90 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), 10,11 (s, 1H); MS: *m/e* 439 (*M*+1).

Trinn C: En blanding av produktet fra trinn B (0,7 g, 1,6 mmol), *N*-metylhydroksylamin.HCl (1,06 g, 12,7 mmol) og natriumkarbonat (1,18 g, 11,1 mmol) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (13 ml) ble oppvarmet til 80°C i 18 timer. Reaksjonen ble stanset med vann (80 ml) ved romtemperatur og det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket for å oppnå produktet (0,68 g, 91% utbytte). ^1H NMR, (DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,18-2,50 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,10-4,13 (m, 2H), 4,53 (s, 2H) 4,78-4,79 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,66-7,68 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,50-9,52 (d, 1H); MS *m/e* 468 (*M*+1).

Trinn D: En blanding av produktet fra trinn C (0,1 g, 0,21 mmol) og allylacetat (4 ml) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (1,5 ml) ble oppvarmet til 100°C i 20 timer og allylacetatet ble fjernet under vakuum. Reaksjonen ble stanset med vann (74 ml) og det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann, deretter tørket for å gi råproduktet, som ble utgnidd med en

blanding av tetrahydrofuran (1 ml) og dietyleter (20 ml) hvilket ga Eksempel 49 (0,08 g, 66% utbytte); MS m/e 568 (M+1).

5 Sammenlikningseksempel 50: Til en godt omrørt løsning av sammenlikningseksempel 49 (0,195 g, 0,34 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ble satt metanolisk ammoniakk (25 ml) deretter oppvarmet til 80°C i 14 timer. Reaksjonen ble konsentrert til ~2 ml og etyleter ble tilsatt langsomt. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket for å gi sammenlikningseksempel 50 (89 mg, 53% utbytte); MS m/e 484 (M+1).

10 Sammenlikningseksempel 51: En blanding av produktet fra trinn C, sammenlikningseksempel 49 (0,171 g, 0,364 mmol) og akrylonitril (5 ml) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (1 ml) ble oppvarmet til 100°C i 14 timer. Akrylnitril ble fjernet under vakuum og råproduktet ble renset ved silikagel kolonnekromatografi for å oppnå det
15 ønskede produkt (0,150 g, 79% utbytte). Produktet ble suspendert i tetrahydrofuran (2 ml) og behandlet med metanolisk ammoniakk (15 ml), deretter oppvarmet til 70°C i 24 timer. Metanol ble fjernet under vakuum og det rå materialet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi for å oppnå produktet (25 mg, 18% utbytte). MS: m/e 479 (M+1).

Generell prosedyre for Eksempler 52-53.

20 En blanding av fenol-mellomprodukt I-14 (0,05 mmol.), isocyanat (0,05 mmol), cesium-hydrogenkarbonat (0,5 mg) og tetrahydrofuran (0,5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 dag. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet omrørt i 8 timer med etylacetat og 3N HCl. Etylacetat ble fjernet ved inndampning og den vandige løsningen ble dekantert fra det faste stoffet. Residuet ble utgnidd med metanol og produktet
25 oppsamlet.

Eksempel 52. (79%) MS m/e 546 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, H), 7,26 (m, H), 7,19 (m, H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).

30

Eksempel 53. MS m/e 511 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 2H),

6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,18 (d, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).

Syntese av amin-mellomprodukt I-15: Til en omrørt suspensjon av brom-mellomprodukt I-8 (2,44 g, 6,27 mmol) i benzen (180 ml)/ NMP (15 ml) ble tilsatt p-toluensulfonsyre (1,19 g, 6,27 mmol) og 4,4'-dimetoksybenzhydrol (1,84 g, 7,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer, deretter avkjølt til romtemperatur.

Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Det faste stoffet ble oppløst i etylacetat og vasket med natriumbikarbonat, vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum hvilket ga produktet (4,44 g). Produktet (2,28 g, 3,7 mmol) ble plassert i en schlenk-kolbe sammen med diklorbistrifenylfosfin-palladium (210 mg, 0,3 mmol), trietylamin (1 ml) og 2-metoksyetanol (100 ml).

Karbonmonoksid ble tilsatt og kolben ble lukket og oppvarmet til 150°C. Etter 4 timer ble ytterligere karbonmonoksid tilsatt og blandingen ble fortsatt oppvarmet. Dette ble gjentatt én gang til. Etter en total reaksjonstid på 24 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom celite. Celite ble vasket med THF og filtratet konsentrert i vakuum. Det faste stoffet ble rensert ved "flash" kromatografi på silikagel, hvilket ga produktet.

Fremstilling av syre: Til en omrørt løsning av ester (1 ekv.) ved romtemperatur ble satt litiumhydroksid (3 ekv.) i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C i 48 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med etylacetat og vasket med 10% HCl og vann. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til produktet. MS (ESI): m/e 687 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av syre (1 ekv.) i benzen ble satt trietylamin (1,96 ekv.) fulgt av difenylfosforylazid (2 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 3 timer. Aminet (2 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot en olje. Materialet ble rensert ved preparativ plate-kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/kloroform, hvilket ga I-16. Debenzylering ble oppnådd ved anvendelse av palladiumhydroksid i metanol med katalytisk konsentrert HCl under 3,5 kg/cm² hydrogen i 48-96 timer, hvilket ga mellomprodukt I-15.

30

Eksempler 54-58 ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukter I-15 eller I-16.

Eksempel 54. (71% utbytte) ^1H NMR (DMSO- d_6): d 1,2-1,35 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,84 (m, 5H), 4,64 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,06 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,32 (d, 2H).

5

Eksempel 55. (92% utbytte) ^1H NMR (DMSO- d_6): d 2,75 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,14 (d, 3H), 7,19 (d, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

10

Eksempel 56. MS (ESI) m/e 630 ($M+1$) $^+$.

Eksempel 57. (52% utbytte) ^1H NMR (DMSO- d_6): d 2,75 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,82 (s, 5H), 3,84 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,22 (d, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 10,1 (s, 1H).

15

Eksempel 58. lyst gråbrunt fast stoff (51% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6): d 1,09 (t, 6H), 2,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); MS (ESI): m/e 500 ($M+1$) $^+$.

20

Eksempel 59. En blanding av mellomprodukt I-17 (46,3 mg, 0,1 mmol), Pd(dibenzylideneacetone) $_2$ (2,87 mg, 0,005 mmol), P(*t*-Bu) $_3$ (9,9 μL , 0,04 mmol), natrium-*t*-butoksid (14,4 mg, 0,15 mmol) og pyrrolidin (13 μL , 0,15 mmol) i 2,0 ml xylen ble tilbakesløpskokt under argon i 72 timer. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC. Reaksjonen ble fortynnet med CH_2Cl_2 , filtrert gjennom celite og vasket med CH_2Cl_2 . Løsningsmidlet ble konsentrert og produktet renses ved "flash" kromatografi ved anvendelse av 70% EtOAc i heksan hvilket ga 7,5 mg (17%) av 6-cyano-8-fluor-2-pyrrolidin-1-yl-12,13-dihydro-11H-11-aza-indeno[2,1-a]fenantren-5-karboksylsyre-etyl ester. MS: 452 m/e ($M-H$) $^-$. En blanding av cyanoestermellomproduktet (6 mg, 0,013 mmol), Raney-Ni (20 mg) i 1,5 ml DMF og 0,15 ml MeOH ble hydrogenert under 3,5 kg/cm^2 H_2 på et Parr-apparat i 1

25

30

uke ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet konsentrert, hvilket ga 3,5 mg (66%) av produkt-laktamet. MS m/e 412 (M+1)⁺.

- 5 Eksempel 60. En blanding av mellomprodukt I-14 (16,5 mg, 0,041 mmol) og cesiumkarbonat (88 mg, 1,1 ekv.) i 2,0 ml CH₃CN ble tilsatt cyklopentyl-bromid (8,0 uL, 2,0 ekv.) under N₂. Etter omrøring ved 70°C i 24 timer ble blandingen fortynnet med CH₂Cl₂ og filtrert gjennom celite og konsentrert. Rensning ved preparativ TLC- plate med CH₂Cl₂/MeOH ga produktet (4,0 mg, 23%); MS: 467 m/e (M+1)⁺.

10

Generelle metoder for syntese av Eksempler 61-67.

- Metode A: Til en blanding av hydroksy-mellomprodukt (0,2 mmol), kaliumjodid (3,3 mg, 0,1 ekv.), *N*-tetrabutylammoniumbromid (0,1 ekv.), cesiumhydroksid-hydrat (3 ekv.) og 20 mg 4Å sikter i 2,0 ml CH₃CN ble satt det passende alkylbromid eller alkyljodid under N₂.
15 Etter at blandingen var omrørt ved 50°C i 14-72 timer, ble reaksjonsblandingens fortynnet med CH₃CN og filtrert gjennom celite og konsentrert. Residuet ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Rensning ved preparativ TLC-plate eller krystallisering med CH₂Cl₂/MeOH ga de ønskede produkter.

- 20 Metode B: Til en blanding av hydroksy-mellomprodukt (0,2 mmol) og cesiumkarbonat (3 ekv.) i 2,0 ml CH₃CN ble satt det passende alkylbromid eller -jodid under N₂. Etter at blandingen var omrørt ved 50-80°C i 14-72 timer, ble blandingen fortynnet med CH₃CN, filtrert gjennom celite og konsentrert. Residuet ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Rensning ved preparativ TLC-plate eller
25 krystallisering med CH₂Cl₂/MeOH ga det ønskede produkt.

- Metode C: Til en blanding av hydroksy-mellomprodukt (0,1 mmol), natriumhydroksid (1,5 ekv.) og *N*-tetrabutylammoniumbromid (0,1 ekv.) i 0,5 ml CH₂Cl₂ og 0,5 ml vann ble satt det passende alkylbromid under N₂. Etter at blandingen var omrørt ved romtemperatur
30 i 14-72 timer ble reaksjonsblandingens konsentrert og residuet ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Rensning ved preparativ TLC-plate med CH₂Cl₂/MeOH eller krystallisering ga det ønskede produkt.

Eksempel 61. Metode A; fenol-I-18 og cyklopentylbromid; 14 timer; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte 10%; MS: m/e 453 m/e (M+1)⁺.

5 Eksempel 62. Metode A; fenol-I-18 og cykloheksyljodid; 40 timer; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte 10%; MS: m/e 467 m/e (M+1)⁺.

Eksempel 63. Metode B; fenol-I-18 og 3-bromcykloheksen; 48 timer ved 80°C; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte 19%; MS: m/e 487 m/e (M+Na)⁺.

10 Eksempel 64. Metode A fenol-I-18 og dimetylbrommalonat; 48 timer ved 80°C; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte 18%; MS: m/e 537 m/e (M+Na)⁺.

Eksempel 65. Metode A; fenol-I-18 og 4-brom-1,7-dietoksy-heptan; 24 timer ved 80°C; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte 3%; MS: m/e 571 m/e (M+1)⁺.

15

Eksempel 66 og Eksempel 67. Metode A; fenol-I-19 og cyklopentyl-bromid; 20 timer ved 50°C; preparativ TLC (10% MeOH i CH₂Cl₂); utbytte Eksempel 66 (5%); MS: 499 m/e (M+Na)⁺; Eksempel 67 (20%); MS 431 m/e (M+Na)⁺.

20 Sammenlikningseksempel 68. Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (0,35 g, 0,0026 mol) i metylenklorid (8 ml) under nitrogen ble satt 3-karbometoksypropionylklorid (0,323 ml, 0,0026 mol). Blandingen ble gradvis homogen og en suspensjon av mellomprodukt I-13 (0,32 g, 0,00087 mol) i 1,2-dikloretan (4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til tilbaketilbake natten over. Ytterligere acyleringsmiddel (1 ekv.) ble fremstilt og satt til reaksjonsblandingen. Etter oppvarmning i ytterligere 3 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet over is, konsentrert HCl ble tilsatt sammen med ytterligere metylenklorid. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter ekstrahert med metylenklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (0,41 g, 78% utbytte). Til en omrørt løsning av forbindelsen ovenfor (100 mg, 0,167 mmol) i THF/H₂O (4 ml, 3:1) ble satt natrium-borhydrid (12,6 mg, 0,334 mmol) i én porsjon. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet og ytterligere vann ble satt til kolben. Det resulterende utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering. Ytterligere rensning ble

25

30

oppnådd ved anvendelse av preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/ kloroform som utviklings-løsningsmiddel hvilket ga et hvitt, fast stoff (52 mg, 52% utbytte). MS (ESI): m/e 599 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av det tidligere produkt (25 mg, 0,0418 mmol) i THF (6 ml) under nitrogen ble satt natriumhydrid (5 mg, 0,125 mmol) i én porsjon. Blandingen ble omrørt ved 0°C initielt og deretter oppvarmet til romtemperatur. Den gule reaksjonsblanding ble fortynnet med diklormetan og vasket med vann. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til et lysegult, fast stoff. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi utviklet i 5% metanol/ kloroform (12,6 mg, 53% utbytte). ¹H NMR (CDCl₃): d 0,93 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,64 (s, 5H), 2,77 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 9,43 (bred s, 1H); MS (ESI): m/e 567 (M+1)⁺.

Eksempel 69. Til en suspensjon av aluminiumklorid (0,17 g, 1,24 mmol) i 1,2-dikloretan (5 ml) ble satt 2,2-dimetylavsyreanhydrid (0,16 g, 1,98 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 min. og en suspensjon av mellomprodukt I-4 (0,22 g, 9,88 mmol) i 1,2-dikloretan (4 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 70°C i et oljebad natten over. Ytterligere acyleringsmiddel (2 ekv.) ble tilsatt og den ble fortsatt oppvarmet i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over is. Konsentrert HCl (2 ml) ble tilsatt og et presipitat dannet. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (0,25 g, 85% utbytte). MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av det tidligere produkt (183 mg, 0,38 mmol) i THF (2 ml) /metanol (1 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt trimetylsilyldiazometan dråpevis (0,5 ml).

Reaksjonsblandingen ble uklar og kraftig utvikling av gass ble observert. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot en gul film. Filmen ble utgnidd med metylenklorid/ metanol og det faste stoffet oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel, hvilket ga et blekgult, fast stoff (180 mg, 96% utbytte). MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av det tidligere produkt (180 mg, 0,362 mmol) i THF (5 ml) under nitrogen ble satt litiumborhydrid (1,45 ml, 1,45 mmol) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Blandingen ble avkjølt og behandlet med vann. Kraftig utvikling av gass ble observert. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time, ble reaksjonsløsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket etterlot et hvitt, fast stoff som ble utgnidd

med vann. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (90,3 mg, 53% utbytte). MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺. Til en omrørt suspensjon av forrige produkt (40 mg, 0,085 mmol) i metylenklorid (5 ml) ved

5 romtemperatur under nitrogen ble satt trifluoreddiksyre (6,5 ml, 0,085 mmol) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot et gyldenbrunt-brunt fast stoff som ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/kloroform, hvilket ga et

10 gyldenbrunt, fast stoff (28 mg, 74% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,19 (d, 6H), 1,73 (t, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.

Eksempel 70. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre i sammenlikningseksempel 68. Til en omrørt løsning av acyl-mellomproduktet fra

15 Eksempel 69 (0,15 g, 0,31 mmol) i THF/ H₂O (3:1, 8 ml) under nitrogen ble satt natrium-borhydrid (47 mg, 1,24 mmol) i én porsjon. Et oljeaktig presipitat ble dannet på veggene i kolben. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C i et isbad og metanol ble langsomt tilsatt for å stanse reaksjonen.

20 Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot et hvitt, fast stoff som ble oppsamlet ved filtrering og rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga produktet (25 mg, 17% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,30 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (d,

25 1H), 8,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

Eksempel 71. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempel 70. Det acylerte produkt ble fremstilt (70 mg, 0,141 mmol) og suspendert i THF/ H₂O (8 ml, 3:1) og avkjølt til 0°C. Natrium-borhydrid (16 mg, 0,423 mmol) ble satt

30 til reaksjonsblandingen i én porsjon. Kraftig utvikling av gass ble observert. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur natten over. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5%

metanol/ kloroform, hvilket ga et gråhvitt, fast stoff (12 mg, 18% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,37 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,71 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 ($M+1$) $^+$.

5

Eksempel 72. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempel 70 ved anvendelse av 3,3-dimetyl-glutarsyreanhydrid. MS (ESI): m/e 481($M+1$) $^+$.

10

Eksempel 73. Fremstilt ved omsetning av Eksempel 72 med etyljodid og cesiumkarbonat i acetonitril. MS (ESI): m/e 509($M+1$) $^+$.

Sammenlikningseksempel 74. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempel 70. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$) $^+$.

15

Eksempel 75. Ved å følge metoden i Eksempel 9, trinn A, ble det acylerte produkt fremstilt (100 mg, 0,201 mmol) og suspendert i THF (4 ml) ved romtemperatur under nitrogen. Litiumborhydrid (0,4 ml, 0,806 mmol, 2 M løsning) ble satt dråpevis til

20

reaksjonsblandingen. Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer ble blandingen avkjølt til 0°C i et isbad og vann ble tilsatt langsomt dråpevis for å stanse reaksjonen. Utvikling av gass ble observert og blandingen ble gradvis homogen. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot et hvitt, fast stoff som ble utgnidd med vann og det resulterende utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering, hvilket ga et gråhvitt, fast stoff (86 mg, 97% utbytte). MS (ESI): m/e 443 ($M+1$) $^+$. Til en omrørt suspensjon av den tidligere

25

fremstilte diol (80 mg, 0,181 mmol) i 1,2 dikloretan (4 ml) ble satt trifluoreddiksyreanhydrid (25,5 ml, 0,181 mmol) dråpevis. Blandingen ble homogen og ble oppvarmet i et lukket rør ved 70°C natten over. Blandingen ble avkjølt til

30

romtemperatur og løsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket etterlot et mørkt, fast stoff. Det faste stoffet ble utgnidd med eter og oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/ kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt fast stoff (12 mg, 16% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53

(d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 (M+1)⁺.

5 Sammenlikningseksempel 76. Forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som Eksempel 75 ved anvendelse av mellomprodukt I-13 og metyl-5-klor-5-oksovalerat. Produktet ble isolert som et gråhvitt, fast stoff (17,4 mg, 32% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆) 4,76 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.

10 Sammenlikningseksempel 77. Forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som Eksempel 75 ved anvendelse av mellomprodukt I-13 og 3-karbometoksypropionylklorid, hvilket ga et gråhvitt, fast stoff (8,2 mg, 11%). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 2,01 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, 1H),
15 7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,50 (d, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 78. Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (0,57 g, 4,3 mmol) i 1,2-dikloretan (6 ml) ble satt karbometoksypropionylklorid (0,529 ml, 4,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble homogen og en suspensjon av mellomprodukt I-40 (0,61 g, 1,72
20 mol) i 1,2-dikloretan (4 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Den heterogene oransje blanding ble oppvarmet til 60°C i et oljebad natten over. Blandingen ble hellet over is og konsentrert HCl (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter deretter ble det resulterende faste stoffet oppsamlet ved filtrering og luft-tørket natten over. Det faste stoffet ble oppslemmet i metanol/metylenklorid og oppsamlet ved filtrering,
25 hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (0,53 g, 73% utbytte). MS (ESI): m/e 425 (M+1)⁺. Til en suspensjon av produktet ovenfor (260 mg, 0,613 mmol) i THF (5 ml) under nitrogen ble satt litiumborhydrid (1,23 ml, 2M i THF) dråpevis og kraftig utvikling av gass ble observert. Da alt utgangsmaterialet var forbrukt ved HPLC, ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0°C i et isbad og vann ble tilsatt meget langsomt. Kraftig utvikling av gass ble
30 observert. Etter at utvikling av gass hadde avtatt ble reaksjonsblandingen homogen. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og ytterligere vann ble tilsatt. Fellingen ble oppsamlet ved filtrering hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (0,18 g, 75% utbytte). MS (ESI): m/e 399 (M+1)⁺, 381 (M-H₂O)⁺. Til en suspensjon av den tidligere forbindelse (43

mg, 0,108 mmol) i metylenklorid (2,5 ml) i et glassrør ble satt trifluoreddiksyreanhydrid (15,2 mL, 0,108 mmol). Røret ble lukket og oppvarmet til 80°C i et oljebad natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket etterlot et grått fast stoff. Det faste stoffet ble utgnidd med eter, oppsamlet ved
 5 filtrering og rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel utviklet med 5% metanol/kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (26 mg, 63% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 5,0 (m, 1H) 7,34 (m, 1H), 7,36-7,56 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,87 (s, 1H); MS (ESI): m/e 381 (M+1)⁺

10

Sammenlikningseksempel 79. Forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som Sammenlikningseksempel 78 med metyl 4-klor-4-oksobutyrat som syrekloridet. Produktet ble isolert som et gyldenbrunt-gult fast stoff (36 mg, 34% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,65 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,17 (s,
 15 2H), 4,50 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,86 (s, 1H); MS (ESI): m/e 395 (M+1)⁺.

Eksempel 80. Til en suspensjon av aluminiumklorid (0,27 g, 2,01 mmol) i 1,2-dikloretan (5 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt metyl-5-klor-5-oksovalerat (0,28 ml, 2,01
 20 mmol) dråpevis. Suspensjonen ble gradvis homogen og ble omrørt i 30 minutter. En suspensjon av mellomprodukt I-4 (0,31 g, 0,875 mmol) i 1,2-dikloretan (3 ml) ble satt til reaksjonsblandingen og deretter oppvarmet til tilbakeløp natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over is. Konsentrert HCl (2 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min. Det resulterende utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering
 25 og tørket i vakuum, hvilket ga et lysoransje, fast stoff (37 g, 88% utbytte). MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺. Til en omrørt suspensjon av forrige produkt (240 mg, 0,498 mmol) i THF (8 ml) under nitrogen ble satt litiumborhydrid (1,48 ml, 2,97 mmol, 2M soln). Utvikling av gass ble observert og blandingen omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Blandingen ble avkjølt til 0°C og forsiktig behandlet med vann. Etter omrøring ved romtemperatur i 1
 30 time ble reaksjonsløsningsmidlet fjernet i vakuum. Det resulterende faste stoffet ble utgnidd med vann og oppsamlet ved filtrering, hvilket ga et hvitt, fast stoff (0,21 g, 91% utbytte). MS (ESI): m/e 457 (M+1)⁺. Til en omrørt suspensjon av forrige produkt (77 mg, 0,168 mmol) i 1,2-dikloretan (3 ml) ved 0°C under nitrogen ble satt trifluoreddiksyre (23,9

- ml, 0,169 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time deretter oppvarmet til romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket etterlot et gyldenbrunt, fast stoff som ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (46,7 mg, 63% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,59-1,67 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M+1)⁺.
- Eksempel 81. Til en omrørt suspensjon av aluminiumklorid (0,36 g, 2,69 mmol) i 1,2-dikloretan (10 ml) under nitrogen ble satt 3-(karbometoksy)propionylklorid (0,33 ml, 2,69 mmol) dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Mellomprodukt I-41 (0,43 g, 1,08 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time deretter oppvarmet til 60°C natten over. Ytterligere acyleringsreagens (2 ekv.) ble tilsatt og reaksjonsblandingen fortsatt omrørt ved 60°C natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, hellet over is og konsentrert HCl ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og fellingen oppsamlet ved filtrering og vasket mange ganger med vann. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/kloroform, hvilket ga produktet (0,58 g, 85% utbytte). MS (ESI): m/e 627 (M+1)⁺. Til en omrørt løsning av det tidligere produkt (0,39 g, 0,622 mmol) i THF (10 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt litiumborhydrid (4,9 ml, 4,98 mmol, 1,0 M løsning) dråpevis. Kraftig utvikling av gass ble observert og et presipitat begynte å dannes. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og vann ble forsiktig tilsatt. Etter at utvikling av gass avtok ble reaksjonsløsningsmidlet fjernet i vakuum hvilket ga et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble utgitt med vann og oppsamlet ved filtrering, hvilket ga et gråhvitt, fast stoff (0,23 g, 93% utbytte). MS (ESI): m/e 487 (M+1)⁺. Til en suspensjon av det tidligere produkt (130 mg, 0,267 mmol) i 1,2-dikloretan (4 ml) i et glassrør ble satt trifluoreddiksyre (37,3 ml, 0,267 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min. ved romtemperatur deretter oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet i vakuum, hvilket etterlot et grå-hvitt fast stoff. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 5% metanol/kloroform, hvilket ga et gråhvitt, fast stoff (60,9 mg, 49% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,79-1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,82 (s, 3H),

3,86 (m, 2H), 4,08 (q, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,00 (t, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

- 5 Eksempel 82. Denne forbindelsen ble fremstilt ved samme generelle prosedyre som Eksempel 81 og metyl-5-klor-5-oksovalerat. Produktet ble isolert som et gråhvitt, fast stoff (85 mg, 80% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 1,59-1,66 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,82 (s, 5H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88
10 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺, 505 (M+Na)⁺.

- Eksempel 83. Til en omrørt suspensjon av Eksempel 80 (52 mg, 0,119 mmol) i acetonitril (5 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble satt cesiumkarbonat (193 mg, 0,593 mmol) fulgt av etylbromid (44,3 ml, 0,593 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i et lukket
15 rør ved 100°C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med metylenklorid og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til en gul film. Filmen ble utgnidd med eter og det faste stoffet oppsamlet ved filtrering. Det faste stoffet ble rensset ved preparativ plate
20 kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga et lysegult fast stoff (25 mg, 45% utbytte). ¹H NMR (DMSO-d₆) d 1,38 (t, 3H), 1,53-1,77 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

- 25 Eksempler 84 og Eksempel 85. Enantiomerene i Eksempel 83 ble separert ved chiral HPLC ved anvendelse av en Chiralpak AD kolonne 4,6 x 250 mm med en strømningshastighet på 0,5 ml/min. med etanol som løsningsmiddel. Eksempel 84 eluerte med R_t på 19,1 minutter MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺. Eksempel 85 eluerte med R_t på 24,7 minutter MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

30

Sammenlikningseksempler 86-91 ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempel 69 ved anvendelse av det passende cykliske anhydrid.

Sammenlikningseksempel 86. MS (ESI): m/e 423 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 87. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 88. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 89. MS (ESI): m/e 507 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 90. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

5 Sammenlikningseksempel 91. MS (ESI): m/e 423 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempler 92-99 ble fremstilt fra sammenlikningseksempel 86 ved anvendelse av metoden ifølge Eksempel 83.

Sammenlikningseksempel 92. MS (ESI): m/e 451 (M+1)⁺.

10 Sammenlikningseksempel 93. MS (ESI): m/e 465 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 94. MS (ESI): m/e 437 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 95. MS (ESI): m/e 493 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 96. MS (ESI): m/e 463 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 97. MS (ESI): m/e 507 (M+1)⁺.

15 Sammenlikningseksempel 98. MS (ESI): m/e 479 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 99. MS (ESI): m/e 522 (M+1)⁺.

Eksempler 100-103 ble fremstilt fra mellomprodukt I-4 og det passende cykliske anhydrid ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempel 69.

20 Eksempel 100. MS (ESI): m/e 493 (M+1)⁺.

Eksempel 101. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Eksempel 102. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

Eksempel 103. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

25 Eksempler 104-123 ble fremstilt fra Eksempel 80 og det passende bromid eller jodid ved anvendelse av metoden for Eksempel 83.

Eksempel 104. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺

Eksempel 105. MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺

Eksempel 106. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

30 Eksempel 107. MS (ESI): m/e 523 (M+1)⁺.

Eksempel 108. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

Eksempel 109. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

Eksempel 110. MS (ESI): m/e 479 (M+1)⁺.

- Eksempel 111. MS (ESI): m/e 611 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 112. MS (ESI): m/e 581 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 113. MS (ESI): m/e 497 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 114. MS (ESI): m/e 538 ($M+1$)⁺.
 5 Eksempel 115. MS (ESI): m/e 552 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 116. MS (ESI): m/e 665 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 117. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 118. MS (ESI): m/e 506 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 119. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.
 10 Eksempel 120. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 121. MS (ESI): m/e 483 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 122. MS (ESI): m/e 493 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 123. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.
- 15 Eksempler 124-133 ble fremstilt ved omsetning av Eksempel 103 med det passende bromid eller jodid ved anvendelse av metoden ifølge Eksempel 80.
- Eksempel 124. MS (ESI): m/e 639 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 125. MS (ESI): m/e 525 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 126. MS (ESI): m/e 509 ($M+1$)⁺.
 20 Eksempel 127. MS (ESI): m/e 625 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 128. MS (ESI): m/e 511 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 129. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 130. MS (ESI): m/e 534 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 131. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.
 25 Eksempel 132. MS (ESI): m/e 521 ($M+1$)⁺.
 Eksempel 133. MS (ESI): m/e 505 ($M+1$)⁺.
- Eksempel 134. Fenol-mellomprodukt I-19, under Friedel Craft-betingelser som beskrevet for Eksempel 80 dannet det C-,O- bis-acylerte addukt som ble redusert til diol ved
 30 anvendelse av litiumborhydrid på lignende måte som beskrevet i Eksempel 80. Til en omrørt suspensjon av diol-mellomprodukt (1,19 g, 2,69 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble satt TFA (0,21 ml, 2,69 mmol) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, deretter ble ytterligere TFA (2 ekv.) tilsatt. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum

hvilket etterlot et gråhvitt, fast stoff som ble utgnidd med eter og oppsamlet ved filtrering. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,59-1,69 (m, 4H), 1,87-1,91 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

5

Eksempel 135.

Trinn 1. En løsning av N-etyl-mellomprodukt I-42 (510 mg, 1,24 mmol) i dikloretan (DCE) (15 ml) ble satt dråpevis til en forhåndsdannet løsning av AlCl_3 (1,37 g, 10,31 mmol) og metyl-4-(klor-formyl)butyrat (1,42 ml, 10,31 mmol) i DCE (10 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og ^1H NMR av en opparbeidet og ekstrahert aliquot viste omdannelse til produkt. Til den omrørte løsningen ble langsomt satt 10 ml 2N HCl og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 60 minutter. Det resulterende gråhvite faste stoff ble oppsamlet ved vakuumfiltrering og vasket med eter; 684 mg, 88% utbytte. MS (ESI): m/e 647 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Trinn 2. Til en 0°C løsning av produktet fra Trinn 1 (684 mg, 1,24 mmol) i 20 ml vannfri THF ble satt dråpevis 6,20 ml (12,36 mmol) av en 2,0 M løsning av LiBH_4 i THF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 60 timer og HPLC av en aliquot av reaksjonen viste omdannelse til produkt. Reaksjonen ble inndampet til tørrhet og det resulterende hvite faste stoff ble utgnidd i vann og oppsamlet ved vakuumfiltrering og lufttørket; 540 mg, 93% utbytte. MS (ESI): m/e 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Trinn 3. Til en 0°C løsning av produktet fra Trinn 2 (530 mg, 1,13 mmol) i 10 ml vannfri DCE ble satt 87 μl av trifluoreddiksyre dråpevis med en sprøyte. Løsningen fikk oppvarmes til romtemperatur natten over. HPLC av en aliquot av reaksjonsblandingen viste omdannelse til produkt. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og det resulterende faste stoffet ble utgnidd med eter og oppsamlet ved vakuumfiltrering; 611 mg, inneholder salter fra reaksjonssekvensen, MS (ESI): m/e 475 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Generell alkyleringsprosedyre for Eksempler 136-146: Til en omrørt suspensjon av Eksempel 134 i acetonitril (0,04-0,06 mM) under nitrogen ble satt alkyleringsmiddel (3-5 ekv.) fulgt av cesiumkarbonat (3-5 ekv.). Blandingen ble oppvarmet til 50-80°C natten over. Når fullstendig ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert i vakuum til et fast stoff. Det faste stoffet ble utgnidd med vann og oppsamlet ved filtrering.

30

Produktene ble rensed ved "flash" kolonnekromatografi på silikagel, preparative silikagel plater eller preparativ HPLC.

Eksempel 136. Hvitt fast stoff (14,3 mg, 37% utbytte). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,30 (d, 6H), 1,60-1,67 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Eksempel 137. (6,52 mg, 14% utbytte). MS (ESI): m/e 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 138. (15,48 mg, 28% utbytte). MS (ESI): m/e 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 139. (15,90 mg, 2,7% utbytte). MS (ESI): m/e 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 140. (9,16 mg, 20% utbytte). MS (ESI): m/e 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 141. (20,8 mg, 17% utbytte). MS (ESI): m/e 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 142. (35 mg, 22% utbytte). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,34 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,63 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Eksempel 143. (27,17 mg, 41% utbytte). MS (ESI): m/e 581 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 144. MS (ESI): m/e 492 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Eksempel 145. MS (ESI): m/e 505 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Eksempel 146. MS (ESI): m/e 465 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Eksempel 147. MS (ESI): m/e 506 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Eksempel 148. MS (ESI): m/e 587 ($\text{M} + 1$) $^+$.

25

Ved anvendelse av den generelle alkyleringsprosedyre beskrevet for Eksempler 136-143, ble Eksempler 149-158 fremstilt fra Eksempel 136.

Eksempel 149. (20,73 mg, 56% utbytte). MS (ESI) m/e 556 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 150. (12,04 mg, 26% utbytte). MS (ESI) m/e 517 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 151. (5,09 mg, 11% utbytte). MS (ESI) m/e 503 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 152. (6,94 mg, 13,7% utbytte). MS (ESI) m/e 545 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 153. (10,5 mg, 21% utbytte). MS (ESI) m/e 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Eksempel 154. (19,1 mg, 11,7% utbytte). MS (ESI): m/e 517 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

30

Eksempel 155. MS (ESI): m/e 512 (M + 1)⁺.

Eksempel 156. MS (ESI): m/e 527 (M + 1)⁺.

Eksempel 157. MS (ESI): m/e 523 (M + 1)⁺.

Eksempel 158. MS (ESI): m/e 492 (M + 1)⁺.

5

Eksempel 159. Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden i Eksempel 158 hvor fenol-mellomprodukt I-19 ble acylert under Friedel Craft betingelser med metyl-4-klor-4-oksobutyrat og redusert med litiumborhydrid. Til en omrørt suspensjon av mellomprodukt-diolen (0,39 g, 0,91 mmol) i metylenklorid (15 ml) under nitrogen ble satt TFA (0,13 ml, 0,91 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsløsningsmidlet ble fjernet i vakuum hvilket etterlot et hvitt, fast stoff som ble utgidd med eter og oppsamlet ved filtrering (0,32 g, 86%). MS (ESI): m/e 441 (M+H)⁺, 463 (M+Na)⁺.

15 Ved anvendelse av de generelle alkyleringsbetingelser beskrevet for Eksempler 136-143, ble Eksempler 160-165 fremstilt fra Eksempel 159.

Eksempel 160. (15,8 mg, 49%). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 1,84 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Eksempel 161. (24,3 mg, 32%). ¹H NMR (DMSO-d₆): d 1,35-1,4 (m, 6H), 1,83 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Eksempel 162. (14,6 mg, 21%). MS (ESI): m/e 467 (M+H)⁺.

30 Eksempel 163. (26 mg, 32%). MS (ESI): m/e 453 (M+H)⁺.

Eksempel 164. Denne forbindelsen ble fremstilt ved å starte fra Eksempel 163 ved anvendelse av den generelle prosedyre for Eksempler 148-155 (9,77 mg, 20%). MS (ESI) m/e 517 (M+Na)⁺.

5 Eksempel 165. Denne forbindelsen ble fremstilt ved alkylering av Eksempel 163, hvilket ga et gult, fast stoff (17,8 mg, 89%). MS (ESI): m/e 481 (M+H)⁺.

Eksempel 166. Denne forbindelsen ble fremstilt i trinn 3 i Eksempel 100. Ketoesteren i THF under nitrogen ble redusert til diolen ved anvendelse av litiumborhydrid, hvilket ga et
10 fast stoff som ble oppsamlet, rensset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/kloroform, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff. MS (ESI): m/e 511 (M+1)⁺.

Sammenlikningseksempel 167. Keto-syre-mellomprodukt fra sammenlikningseksempel
15 86 (0,3 g, 0,543 mmol) i DMF (3,5 ml) ble tilsatt HOBt-NH₂ (0,413 g, 2,717 mmol) og EDCI (0,521 g, 2,727 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og behandlet med vann ved 5°C og fellingen ble videre omrørt ved romtemperatur i 40 minutter deretter filtrert, vasket med vann og tørket for å oppnå amid-mellomproduktet (0,28 g, 93% utbytte, 85% renhet); MS m/e 552 (M+1), 574(M+Na).

20 Dette mellomproduktet (0,13 g, 0,235 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble tilsatt litiumborhydrid (0,092 g, 4,2 mmol) ved 5°C, deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer og behandlet med vann ved 0°C. Det vandige laget ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1 forhold) og de samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert for å oppnå råproduktet. Råproduktet ble utgidd med en
25 blanding av tetrahydrofuran og etylacetat ved romtemperatur i 1 time, filtrert, vasket med eter og tørket for å gi hydroksey-amidet (0,09 g, 75% utbytte, 79% renhet); MS m/e 534 (M+1), 494 (M-18). Til amidet i metylenklorid (25 ml) ble satt trifluoreddiksyre (8 dråper). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer deretter fortynnet med etylacetat og konsentrert under vakuum, hvilket ga råproduktet. Råproduktet ble rensset
30 ved silikagel kolonnekromatografi (0,0074 g, 14% utbytte); MS m/e 494 (M+1).

Sammenlikningseksempel 168. Keto-metylester-mellomprodukt fremstilt ved anvendelse av metoden ifølge sammenlikningseksempel 78 (0,026 g, 0,057 mmol) i NMP ble tilsatt

hydrazinhydrat (20 dråper). Den resulterende klare løsning ble oppvarmet til 100°C i 4 timer og behandlet med vann og det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket (14 mg, 58% utbytte); MS m/e 435 ($M+1$), 457 ($M+Na$).

5 Sammenlikningseksempel 169. En blanding av mellomprodukt I-27 (1 ekv.) og metoksylamin-hydroklorid (4 ekv.) i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon og etylalkohol ble tilbakeløpskokt i 2 timer. Etylalkohol ble fjernet under vakuum og reaksjonsblandingen ble behandlet med vann og det resulterende faste stoff ble filtrert, vasket med vann og tørket, hvilket ga produktet. MS m/e 440 ($M+1$).

10

Eksempel 170. En tørket kolbe inneholdende I-22 (100 mg, 0,20 mmol), Cs_2CO_3 (91 mg, 0,25 mmol), *p*-anisidin (117 mg, 0,95 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (20 mg, 0,09 mmol) og $Pd(OAc)_2$ (13 mg, 0,06 mmol) ble avgasset tre ganger. Tørre xylener (5 ml) ble tilsatt og blandingen ble igjen avgasset tre ganger. Etter oppvarmning til 125°C i 20 timer ble den sorte løsning avkjølt og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Metylenklorid (10 ml) ble tilsatt, blandingen filtrert gjennom Celite og moderluten ble kromatografert på silikagel (5% MeOH/ CH_2Cl_2). Mellomproduktet (22 mg) og Raney-nikkel (50 mg) ble hydrogenert i 5 ml 9:1 DMF/MeOH ved romtemperatur under 3,5 kg/cm² hydrogentrykk i 4 dager, filtrert gjennom Celite og konsentrert i vakuum. Det resulterende brune faste stoff ble utgidd med MeOH, hvilket ga 9 mg (9%) som et gyldenbrunt pulver: Sm.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,56 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,80 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS (m/e) 504 ($M+$).

20

25

Eksempel 171. En tørket kolbe inneholdende I-22 (75 mg, 0,15 mmol), Cs_2CO_3 (68 mg, 0,19 mmol), 2,5-dimetoksyanilin (100 mg, 0,71 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (15 mg, 0,07 mmol) og $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,04 mmol) ble avgasset tre ganger. Tørre xylener (5 ml) ble tilsatt og blandingen ble igjen avgasset tre ganger. Etter oppvarmning til 125°C i 20 timer ble den sorte løsning avkjølt og løsningsmidlet fjernet i vakuum. Metylenklorid (10 ml) ble tilsatt, blandingen ble filtrert gjennom Celite og moderluten ble kromatografert på silikagel (5% MeOH/ CH_2Cl_2). Mellomproduktet (22

30

mg) og Raney-nikkel (50 mg) ble hydrogenert i 5 ml 9:1 DMF/MeOH ved romtemperatur under 3,5 kg/cm² hydrogentrykk i 4 dager, filtrert gjennom Celite og konsentrert i vakuum. Det resulterende brune faste stoff ble utgnidd med MeOH, hvilket ga 6 mg (8%) som et gyldenbrunt pulver. Sm.p.>300 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 2,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,27 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,82 (s, 6 H), 4,57 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,30 (dd, *J* = 2,9, 8,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,81 (dd, *J* = 2,7, 8,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H); MS (m/e) 534 (M⁺).

Eksempel 172. Denne forbindelsen ble fremstilt ved den generelle metoden i Eksempel 80 bortsett fra anvendelse av nitrometan og metylenklorid som løsningsmiddel i trinn 1 og ved å starte fra dihydroindazol-mellomprodukt I-20 og metyl-5-klor-5-oksovalerat. MS (ESI): m/e 413 (M+1)⁺.

Eksempel 173. Denne forbindelsen ble fremstilt ved den generelle metode i Eksempel 75 ved å starte fra mellomprodukt I-20. MS (ESI): m/e 399 (M+1)⁺.

Eksempel 174. Denne forbindelsen ble fremstilt ved den generelle metode for Eksempel 100 ved å starte fra mellomprodukt I-20. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

Eksempel 175. Denne forbindelsen ble fremstilt ved den generelle metode for sammenlikningseksempel 91 og Eksempel 102 ved å starte fra mellomprodukt I-20. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.

Eksempel 176. Denne forbindelsen ble fremstilt ved den generelle metode i Eksempel 103 og sammenlikningseksempel 86 ved å starte fra mellomprodukt I-20. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.

Eksempel 177. Denne forbindelsen ble fremstilt fra Eksempel 175 og etyljodid ved den generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Eksempel 178. Denne forbindelsen ble fremstilt fra Eksempel 175 og brombutyronitril ved den generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 508 (M+1)⁺.

Eksempler 179-242 ble fremstilt fra Eksempel 172 og det passende bromid eller jodid ved den generelle metode beskrevet i Eksempel 83.

- Eksempel 179. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺
Eksempel 180. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.
Eksempel 181. MS (ESI): m/e 427 (M+1)⁺.
Eksempel 182. MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺.
Eksempel 183. MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.
Eksempel 184. MS (ESI): m/e 485 (M+1)⁺.
Eksempel 185. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
Eksempel 186. MS (ESI): m/e 457 (M+1)⁺.
Eksempel 187. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
Eksempel 188. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
Eksempel 189. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
Eksempel 190. MS (ESI): m/e 451 (M+1)⁺.
Eksempel 191. MS (ESI): m/e 512 (M+1)⁺.
Eksempel 192. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.
Eksempel 193. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
Eksempel 194. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
Eksempel 195. MS (ESI): m/e 498 (M+1)⁺.
Eksempel 320. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
Eksempel 196. MS (ESI): m/e 550 (M+1)⁺.
Eksempel 197. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.
Eksempel 198. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
Eksempel 199. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
Eksempel 200. MS (ESI): m/e 473 (M+1)⁺.
Eksempel 201. MS (ESI): m/e 487 (M+1)⁺.
Eksempel 202. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
Eksempel 203. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
Eksempel 204. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
Eksempel 205. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Eksempel 206. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Eksempel 207. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

Eksempel 208. MS (ESI): m/e 501 (M+1)⁺.

Eksempel 210. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.

5 Eksempel 211. MS (ESI): m/e 523 (M+1)⁺.

Eksempel 212. MS (ESI): m/e 487 (M+1)⁺.

Eksempel 213. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.

Eksempel 214. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Eksempel 215. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

10 Eksempel 216. MS (ESI): m/e 466 (M+1)⁺.

Eksempel 217. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Eksempel 218. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Eksempel 209. Til eksempel 172 (50 mg, 0,121 mmol) ble satt Ac₂O (2 ml) og
15 reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 140°C i 2 timer. Løsningen ble avkjølt til
romtemperatur, Et₂O ble tilsatt og det gule faste stoffet ble oppsamlet og tørket (33 mg,
60%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1,75 (m, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 2,88 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H),
3,89 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 11,72
(s, 1 H) ppm; MS (m/e) 455 (M⁺).

20

Eksempel 219. Denne forbindelsen ble fremstilt fra Eksempel 176 og brombutyronitril ved
den generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 508 (M+1)⁺.

Eksempel 220. Denne forbindelsen ble fremstilt fra Eksempel 176 og etyljodid ved den
25 generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Eksempler 221-227 ble fremstilt fra Eksempel 176 ved anvendelse av metoden beskrevet i
Eksempel 83.

Eksempel 221. MS (ESI) m/e 497 (M + 1).

30 Eksempel 222. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.

Eksempel 223. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Eksempel 224. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.

Eksempel 225. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

Eksempel 226. MS (ESI): m/e 501 (M+1)⁺.

Eksempel 227. MS (ESI): m/e 515 (M+1)⁺.

5 Eksempel 228. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 173 og etyljodid ved den generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 427 (M+1)⁺.

Eksempel 229. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 174 og propyljodid ved den generelle metode i Sammenlikningseksempel 86. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

10 Eksempel 230. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 174 og etyljodid ved den generelle metode i Eksempel 83. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

Eksempel 231. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 174 og brombutyronitril ved den generelle metode for Eksempel 83. MS (ESI): m/e 534 (M+1)⁺.

15 Eksempel 232. Denne forbindelse ble fremstilt fra N-acyl aldehyd-mellomprodukt I-21 ved anvendelse av den generelle prosedyre beskrevet i Sammenlikningseksempel 12-27 og Eksempel 28. MS (ESI): m/e 485 (M+1)⁺.

20 Eksempel 233. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 232 ved anvendelse av deacyleringsmetoden beskrevet. MS (ESI): m/e 443 (M+1)⁺.

Eksempel 234. Denne forbindelse ble fremstilt ved anvendelse av den generelle metode beskrevet for Eksempel 231. MS (ESI): m/e 513 (M+1)⁺.

25 Eksempel 235. Denne forbindelse ble fremstilt fra Eksempel 234 ved anvendelse av metoden beskrevet for Eksempel 233. MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺.

Generell prosedyre for Eksempler 236-244.

30 En blanding av mellomprodukt I-24 eller I-25 (1 ekv.) og hydroksylamin-hydroklorid eller O-alkyl-hydroksylamin-hydroklorid i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon og etylalkohol ble tilbakesløpskokt i 4 timer. Etylalkohol ble fjernet under vakuum, deretter

behandlet med vann og det resulterende faste stoff ble filtrert, vasket med vann og tørket for å oppnå produktet.

Eksempel 236. MS m/e 400 (M+1)

Eksempel 237. MS m/e 442 (M+1)

5 Eksempel 238. MS m/e 453 (M+1)

Eksempel 239. MS m/e 414 (M+1)

Eksempel 240. MS m/e 442 (M+1)

Eksempel 241. MS m/e 426 (M+1)

Eksempel 242. MS m/e 426 (M+1)

10 Eksempel 243. MS m/e 442 (M+1)

Eksempel 244. MS m/e 428 (M+1).

Eksempel 245. En blanding av mellomprodukt I-24 (1 ekv), metansulfonyl-hydrazid (5 ekv.) og *p*-toluensulfonsyre-monohydrat (1 ekv.) i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon og benzen ble tilbakeløpskokt ved anvendelse av en Dean-stark felle i 2,5 timer.

15 Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert tre ganger med en blanding av etylacetat og tetrahydrofuran (1:1 forhold). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert og råproduktet ble utgnidd med en blanding av tetrahydrofuran, eter og heksan, hvilket ga produktet. MS m/e

20 463 (M+1)

Generell prosedyre for Eksempler 246-250.

En blanding av mellomprodukt metylketon-mellomprodukt I-26 (1 ekv) og O-alkyl-hydroksylamin-hydroklorid (4 ekv.) i en blanding av 1-metyl-2-pyrrolidinon og etylalkohol ble tilbakeløpskokt i 2 timer. Kaliumkarbonat (17 ekv.) ble tilsatt ved romtemperatur og oppvarmet til 65°C i 1 time. Etylalkohol ble fjernet under vakuum, reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med vann og ekstrahert tre ganger med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1 forhold). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert for å gi et råprodukt som ble utgnidd med en blanding av

25 tetrahydrofuran, eter og heksan, hvilket ga et rent produkt.

30

Eksempel 246. MS m/e 470 (M+1)

Eksempel 247. MS m/e 456 (M+1)

Eksempel 248. MS m/e 484 (M+1)

Eksempel 249. MS m/e 498 (M+1)

Eksempel 250. MS m/e 509 (M + 1)

5 Eksempel 251. Denne forbindelsen ble fremstilt fra metylketon-mellomprodukt I-25 ved anvendelse av den generelle prosedyre i Eksempler 246-250. MS m/e 428 (M + 1)

Eksempler 252-286 ble fremstilt ved anvendelse av det passende N-alkylketon-mellomprodukt I-26 ved de generelle oksim-syntesemetoder beskrevet i Eksempler 246-250.

10 Eksempel 252. MS m/e 442 (M+1)

Eksempel 253. MS m/e 484 (M+1)

Eksempel 254. MS m/e 470 (M+1)

Eksempel 255. MS m/e 456 (M+1)

15 Eksempel 256. Til mellomproduktet I-32 (25 mg, 0,07 mmol) i nitrometan (5 ml) ble satt 2-tiofen-karbonylchlorid (75 μ l 0,7 mmol, 10 ekv.) fulgt av aluminiumklorid (94 mg, 0,7 mmol, 10 ekv) tilsatt i små porsjoner. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert, omrørt med vann og noen få dråper 1N HCl tilsatt. Produktet ble oppsamlet ved filtrering, oppløst i
20 metylenklorid/metanol og rensset ved preparativ TLC under eluering med 10% metanol/metylenklorid. De ønskede bånd ble oppsamlet, omrørt med metylenklorid/metanol, filtrert og konsentrert. Prøven ble tørket ved 80°C under vakuum natten over. MS m/e 495 (M+1). Eksempel 256 ble fremstilt fra tienylketon-mellomprodukt og hydroksylamin-HCl ved anvendelse av den generelle prosedyre
25 beskrevet for Eksempler 246-249. MS m/e 544 (M+1)

Eksempel 257. MS m/e 456 (M+1)

Eksempel 258. MS m/e 442 (M+1)

Eksempel 259. MS m/e 456 (M+1)

30 Eksempel 260. MS m/e 470 (M+1)

Eksempel 261. MS m/e 484 (M+1)

Eksempel 262. MS m/e 498 (M + 1)

Eksempel 263. MS m/e 428 (M+1)

- Eksempel 264. MS m/e 442 (M+1)
- Eksempel 265. MS m/e 456 (M+1)
- Eksempel 266. MS m/e 470 (M+1)
- Eksempel 267. MS m/e 490 (M+1)
- 5 Eksempel 268. MS m/e 499 (M+1)
- Eksempel 269. MS m/e 470 (M+1)
- Eksempel 270. MS m/e 484 (M+1)
- Eksempel 271. MS m/e 414 (M+1)
- Eksempel 272. MS m/e 428 (M+1)
- 10 Eksempel 273. MS m/e 456 (M+1)
- Eksempel 274. MS m/e 471 (M+1)
- Eksempel 275. MS m/e 499 (M+1)
- Eksempel 276. MS m/e 485 (M+1)
- Eksempel 277. MS m/e 546 (M+1)
- 15 Eksempel 278. MS m/e 562 (M+1)
- Eksempel 279. MS m/e 511 (M+1)
- Eksempel 280. MS m/e 497 (M+1)
- Eksempel 281. MS m/e 539 (M+1)
- Eksempel 282. MS m/e 525 (M+1)
- 20 Eksempel 283. MS m/e 567 (M+1)
- Eksempel 284. MS m/e 553 (M+1)
- Eksempel 285. MS m/e 595 (M+1)
- Eksempel 286. MS m/e 581 (M+1)
- 25 Eksempel 287. En blanding av mellomprodukt I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) og *p*-anisidin (118 mg, 0,96 mmol) i 5,0 ml *o*-xylen ble tilbakeløpskokt under N₂ i 18 timer. Reaksjonen ble fulgt ved HPLC. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med CH₂Cl₂, filtrert gjennom celite og vasket med CH₂Cl₂. Konsentrasjon og
- 30 rensning ved "flash" kromatografi med 5% MeOH i CH₂Cl₂ og preparativ TLC ga 35 mg (33%) av den 3-substituerte cyanoester. MS: 534 m/e (M+H)⁺. En blanding av denne 3-substituerte cyanoester (25 mg, 0,046 mmol), Raney-Ni (overskudd) og 5,0 ml DMF og 0,5 ml MeOH ble hydrogenert under 3,5 kg/cm² H₂ på et Parr-apparat natten over ved

romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket ved HPLC til fullførelse. RaNi ble fjernet ved filtrering, løsningsmidlet konsentrert og produktet rensset ved silika- kromatografi (5% MeOH i CH₂Cl₂), hvilket ga 16,0 mg (71%) av produkt. MS: 492 m/e (M+H)⁺.

5 Eksempel 288. Denne forbindelsen ble fremstilt ved samme generelle prosedyre som Eksempel 287 med mellomprodukt I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) og N-metylanilin (104 uL, 0,96 mmol) i 5,0 ml o-xylen. Den 3-substituerte cyanoester (60 mg, 58%) ble oppnådd. MS: 518 m/e (M+H)⁺. Hydrogenering av den 3-substituerte cyanoester (50 mg,
10 0,097 mmol) som beskrevet for Eksempel 287 ga 33 mg (72%) av produkt. MS: 476 m/e (M+H)⁺.

Eksempel 289. Denne forbindelsen ble fremstilt ved samme generelle prosedyre som Eksempel 287 med mellomprodukt I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06
15 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) og 2,5-dimetoksyanilin (147 mg, 0,96 mmol) i 5,0 ml o-xylen. Det 3-substituerte cyanoester- (45 mg, 40%) mellomprodukt ble oppnådd. MS: 564 m/e (M+H)⁺. Hydrogenering av denne 3-substituerte cyanoester (40,0 mg, 0,07 mmol) som beskrevet for Eksempel 287 ga 31 mg (85%) av produktet. MS: 522 m/e (M+H)⁺.

20

Eksempler 290-306 ble fremstilt ved anvendelse av generelle prosedyrer beskrevet for Eksempler 287-289 ved å starte med cyanoester-mellomprodukt I-28 og det passende anilin.

Eksempel 290. MS m/e 492 (M+1)

25 Eksempel 291. MS m/e 522 (M+1)

Eksempel 292. MS m/e 522 (M+1)

Eksempel 293. MS m/e 492 (M+1)

Eksempel 294. MS m/e 492 (M+1)

Eksempel 295. MS m/e 521 (M+1)

30 Eksempel 296. MS m/e 520 (M+1)

Eksempel 297. MS m/e 560 (M+1)

Eksempel 298. MS m/e 522 (M+1)

Eksempel 299. MS m/e 548 (M+1)

Eksempel 300. MS m/e 522 (M+1)

Eksempel 301. MS m/e 506 (M+1)

Eksempel 302. MS m/e 480 (M+1)

Eksempel 303. MS m/e 492 (M+1)

5 Eksempel 304. MS m/e 506 (M+1)

Eksempel 305. MS m/e 506 (M+1)

Eksempel 306. MS m/e 546 (M+1)

Eksempel 307. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av N-propyl-cyanoester-
10 mellomprodukt I-28-2 og butyrolaktam ved anvendelse av koblings- og reduktiv
cykliseringsprosedyre beskrevet for Eksempler 287-289. MS m/e 454 (M+1)

Eksempel 308. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av N-isobutyl-cyanoester-
mellomprodukt I-28-4 og 2-okso-3,4,5-trihydro-imidazol ved anvendelse av koblings- og
15 reduktiv cykliseringsprosedyre beskrevet i Eksempler 287-289. MS m/e 469 (M+1).

Syntese av mellomprodukt I-29-1.

Trinn 1: Til 1 g (2,7 mmol) av mellomprodukt I-30 i 130 ml aceton ble satt 3,7 ml
10N NaOH, fulgt av 1,22 ml (12,2 mmol) 2-jodpropan. Reaksjonsblandingen ble
20 oppvarmet til tilbakeløp i 48 timer og deretter konsentrert. Vann ble tilsatt og produktet
ekstrahert med metylenklorid og vasket med saltvann. Det organiske laget ble tørket over
natriumsulfat, filtrert, konsentrert og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 830 mg
(75% utbytte) av N-isopropyl-produkt; MS m/e 413(M + H).

Trinn 2: Til 1,32 g (3,2 mmol) av mellomproduktet fra trinn 1 i 15 ml AcOH ble
25 satt 409 µl (6,41 mmol, 2 ekv.) 70% HNO₃ dråpevis ved romtemperatur.
Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 2 timer og fikk stå ved romtemperatur
natten over. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og eter og
tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 1,1 g (77% utbytte) av nitro-mellomprodukt;
MS m/e 458 (M + H).

30 Trinn 3: Til 1,1 g (2,47 mmol) av nitro-mellomprodukt fra trinn 3 i 40 ml DMF/13
ml MeOH ble satt noen få spateltupper av RaNi under nitrogen-atmosfære.
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 3,5 kg/cm² på et Parr-apparat i 48 timer. Løsningen
ble filtrert gjennom celite, konsentrert under vakuum, suspendert og omrørt med eter natten

over, hvilket ga 800 mg av mellomprodukt I-29-1 som et gråhvitt, fast stoff (86% utbytte); MS m/e 386(M + H).

Eksempel 309. Til 20 mg (0,52 mmol) av mellomprodukt I-29-1 i 1 ml n-butanol ble satt 7
5 mg (0,6) 2-klorpyrimidin og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert, omrørt med vann, filtrert og eluert på silikagel preparativ TLC-plate ved anvendelse av 9% MeOH/CH₂Cl₂. Produktet ble oppsamlet, omrørt med metylenklorid/acetone, filtrert og konsentrert. Prøven ble tørket ved 80°C under høyvakuum natten over, hvilket ga 11,4 mg som et gult, fast stoff, 47% utbytte
10 MS m/e 464 (M + H).

Eksempler 310-318 ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre for Eksempel 309.

Eksempel 310. MS m/e 464 (M+1)
15 Eksempel 311. MS m/e 478 (M+1)
Eksempel 312. MS m/e 464 (M+1)
Eksempel 313. MS m/e 508 (M+1)
Eksempel 314. MS m/e 463 (M+1)
Eksempel 315. MS m/e 546 (M+1)
20 Eksempel 316. MS m/e 506 (M+1)
Eksempel 317. MS m/e 506 (M+1)
Eksempel 318. MS m/e 492 (M+1)

Eksempel 319. En blanding av cyanoester-mellomprodukt I-30 (500 mg, 1,4 mmol), 10N
25 NaOH (3 ml), 3-brom-cykloheksen (1 ml) i acetone (30 ml) ble omrørt ved tilbakeløp i 12 timer. Acetone ble fjernet ved redusert trykk, overskudd av vann ble tilsatt og produktet oppsamlet ved filtrering. MS (ES+) m/e 451 (M + 1). Mellomproduktet ovenfor i DMF/MeOH (50 ml, 9:1) og 2 skjeer RaNi ble hydrogenert på et Parr-apparat i 12 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlet fjernet ved redusert trykk.
30 MeOH ble satt til residuet og produktet ble utfelt ved tilsetning av vann, hvilket ga 580 mg av mellomproduktet. MS (ES+) m/e 411 (M + 1). Til en omrørt suspensjon av forrige mellomprodukt (450 mg, 1,1 mmol) i metylenklorid (100 ml) ble satt 3-(karbometoksy)propionylklorid (1,5 ml, 11 mmol) deretter aluminiumklorid (1,5 g, 11

mmol) under nitrogen-atmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Det faste stoffet ble oppsamlet, satt til isvann, utgitt og oppsamlet. Produktet ble kromatografert på silikagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 95/5). MS (ES+) m/e 539 (M + 1). THP-ring ble dannet ved den generelle prosedyre beskrevet for sammenlikningseksempel 93 ved anvendelse av natrium-borhydrid for reduksjon og TFA i diklormetan for cyclisering.

MS (ES+) m/e 495 (M + 1).

Eksempel 321. Til en omrørt løsning av aluminiumklorid (0,49 g, 3,69 mmol, 10 ekv.) i metylenklorid (3 ml)-nitrometan (2 ml) ved romtemperatur under nitrogen, ble satt syklopentylkarbonylklorid (0,45 ml, 3,69 mmol, 10 ekv.). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. Dihydroindazol-templat (0,12 g, 3,69 mmol, 1 ekv.) ble tilsatt som et fast stoff til reaksjonsblandingen. Etter 24 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0°C og behandlet med 10% HCl. Produktet ble felt ut av løsning og ble oppsamlet ved filtrering (0,15 g, 97% utbytte). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,88 (dd, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,004 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 (M+H) $^+$.

Eksempel 322. Til en omrørt suspensjon av produktet fra Eksempel 321 (126 mg, 0,297 mmol, 1 ekv.) i THF (8 ml) under nitrogen ble satt litiumborhydrid (1,5 ml, 2,97 mmol, 10 ekv.) dråpevis. Kraftig utvikling av gass ble observert og reaksjonsblandingen ble gradvis homogen. Ytterligere litiumborhydrid (1,5 ml, 2,97 mmol, 10 ekv.) ble tilsatt og blandingen ble omrørt natten over. Da intet utgangsmateriale ble observert ved HPLC ble blandingen avkjølt til 0°C og langsomt og forsiktig behandlet med vann. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket etterlot et gyldenbrunt, fast stoff (110 mg, 87% utbytte). En prøve av det faste stoffet (40 mg) ble renset ved preparativ plate kromatografi på silikagel ved anvendelse av 10% metanol/ metylenklorid, hvilket ga produktet som et gråhvitt, fast stoff (11,6 mg, 29% utbytte). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,23 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,86 (dd, 2H), 3,23 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 5,07 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI): m/e 427 (M+H) $^+$.

Eksempel 323. Til en omrørt suspensjon av produktet fra Eksempel 322 (70 mg, 0,164 mmol, 1 ekv.) i metylenklorid (8 ml) ble satt trifloroeddiksyre (63,2 mL, 0,820 mmol, 5 ekv.) fulgt av trietylsilan (0,13 ml, 0,820 mmol, 5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble homogen og ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsløsningsmiddel ble fjernet i vakuum, hvilket etterlot et gyldenbrunt, fast stoff. Det faste stoffet ble renset ved preparativ plate kromatografi ved anvendelse av 10% metanol/ metylenklorid, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff (12,3 mg, 18% utbytte). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,25 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,74 (d, 2H), 2,86 (dd, 2H), 3,22 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 411 ($M+H$) $^+$.

Eksempel 324. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre beskrevet for Eksempel 321. MS m/e 439 ($M + 1$).

Eksempel 325. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle prosedyre beskrevet for Eksempel 322-323. MS m/e 425 ($M + 1$).

Eksempel 326. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av 1-tributylstannyl-cyklopenten og 3-brom-mellomprodukt ved anvendelse av samme generelle prosedyre som i Eksempel 39. MS m/e 395 ($M + 1$).

Eksempel 327. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme generelle prosedyre som Sammenlikningseksempel 39, ved anvendelse av 1-tributylstannyl-cyklopenten og mellomprodukt I-28-1. Produktet dannet ble underkastet RaNi/H_2 -hydrogenering og produktet renset ved silikagel-kromatografi. MS m/e 439 ($M + 1$).

Eksempel 328. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som beskrevet for Eksempel 9 ved anvendelse av mellomprodukt I-31-1. MS m/e 425 ($M+1$).

Eksempel 329. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som beskrevet for Eksempel 328 ved anvendelse av N-sek-butyl-mellomprodukt. MS m/e 481 ($M + 1$).

Eksempel 330. Trinn 1: Til en løsning av mellomprodukt I-32 (95 mg, 0,28 mmol) i tørr metylenklorid (15 ml) og nitrometan (10 ml) ble satt 3-klorpropionylklorid (0,24 ml, 2,51 mmol) og deretter aluminiumklorid (335 mg, 2,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter da LC-MS og HPLC viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonen ble konsentrert ved rotasjonsinndampning og vann (50 ml) og 1N HCl (3 ml) ble satt til det gjenværende faste stoff og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Det faste stoffet ble filtrert og vasket med vann (150 ml). Det gjenværende faste stoff ble oppløst i metylenklorid og overført til en separasjonstrakt, hvor det ble vasket med mettet NaHCO₃-løsning, deretter saltvann, før tørking med MgSO₄. Etter filtrering ble det organiske laget konsentrert ved rotasjonsinndampning. Det gjenværende faste stoff ble renset ved silikagel- kromatografi (95/5 CH₂Cl₂/MeOH), hvilket ga et lysegult, fast stoff; (14 mg, 0,029 mmol). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,8998 (s, 1H), 8,5374 (s, 1H), 8,4863 (s, 1H), 8,1163 (d, 1H, J=6,57 Hz), 7,8673 (d, 1H, J=8,84 Hz), 4,9332 (s, 2 H), 4,5450 (d, 2H, J=7,07), 4,0058 (t, 2H, J=6,315), 3,8758 (s, 3H), 3,7388 (t, 2H, J=5,81), 3,4572 (t, 2H, J=6,32), 2,8429 (t, 2H, J=7,075), 2,1434 (m, 1H), 0,8167 (d, 6H, J=6,82); MS m/e 475 (M+H⁺).

Til en løsning av mellomproduktet fra trinn 1 (9 mg, 0,019 mmol) i pyridin (1 ml) ble satt hydroksylamin-hydroklorid (10 mg, 0,144 mmol). Ytterligere pyridin (5 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur før oppvarming av reaksjonen til 116°C. Etter to timer ved 116°C viste HPLC at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonen ble konsentrert ved rotasjonsinndampning, deretter renset ved silikagel- kromatografi (97/3 CH₂Cl₂/MeOH), hvilket ga et fast stoff (9,4 mg, 0,021 mmol, 100% utbytte). ¹H NMR (CHCl₃) 8,8935 (s, 1H), 8,1584 (s, 1H), 7,7629 (dd, 1H, J=1,51, 8,58), 7,4800 (d, 1H, J=8,59), 6,1555 (s, 1H), 4,8954 (s, 2H), 4,5418 (t, 2H, J=9,98), 4,4112 (d, 2H, J=7,57), 3,9774 (m, 4H), 2,9837 (t, 2H, J=7,325), 2,2552 (m, 1H), 0,8938 (d, 6H, J=6,82); MS m/e 454 (M+H⁺).

Eksempel 332. Til en omrørt løsning av 3-amino-mellomprodukt I-29-2 (25 mg, 0,065 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble satt fenyl-isotiocyanat (12 mL, 0,098 mmol) og pyridin (8 mL, 0,095 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble det resulterende presipitat oppsamlet ved filtrering og tørket, hvilket ga 19 mg (56%) av det ønskede produkt. ¹H NMR (DMSO-d₆) d 9,83 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (m,

1H), 4,73 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,93 (m, 3H); MS (m/e) 521 (M + 1).

Eksempel 333. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme generelle prosedyre som Eksempel 332 ved anvendelse av 4-metoksyfenyl-isotiocyanat. MS (m/e) 551 (M + 1).

Eksempel 369. Til en omrørt løsning av 3-amino-mellomprodukt I-29-2 (25 mg, 0,065 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble satt metylklortiolformiat (11 mL, 0,130 mmol), pyridin (30 mL, 0,371 mmol). Etter omrøring i 24 timer ved romtemperatur ble det resulterende utfelte stoff filtrert, tørket, hvilket ga 26 mg (87%) av det ønskede produkt. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 460 (M + 1).

Eksempel 370. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av den generelle metode i Eksempel 369 ved anvendelse av 3-amino-mellomprodukt I-29-2 og etylklortiolformiat. MS (m/e) 474 (M + 1).

Forbindelser 331, 334-357, 359-368, 371-380, 384-386 ble fremstilt ved anvendelse av én av metoder A-D som beskrevet nedenfor.

Metode A. Eksempel 356. Til mellomprodukt I-29-1 (20 mg, 0,052 mmol) i 2 ml metylenklorid/6,3 µl pyridin ble satt 10µl (0,078 mmol, 1,5 ekv) av 4-metoksyfenyl-isocyanat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Det faste stoffet ble filtrert fra og vasket med eter og prøven ble tørket ved 80°C under høyvakuum natten over, hvilket ga 17 mg (59% utbytte) som et gråhvitt, fast stoff, MS m/e 535 (M + H).

De følgende Eksempler ble fremstilt ved anvendelse av metode A.

Eksempel 331. MS m/e 535 (M + H).

Eksempel 334. MS m/e 549 (M + H).

Eksempel 335. MS m/e 505 (M + H).

Eksempel 336. MS m/e 535 (M + H).

- Eksempel 337. MS m/e 519 (M + H).
Eksempel 338. MS m/e 549 (M + H).
Eksempel 339. MS m/e 519 (M + H).
Eksempel 340. MS m/e 549 (M + H).
5 Eksempel 341. MS m/e 549 (M + H).
Eksempel 342. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 343. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 344. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 345. MS m/e 535 (M + H).
10 Eksempel 346. MS m/e 549 (M + H).
Eksempel 347. MS m/e 549 (M + H).
Eksempel 348. MS m/e 523 (M + H).
Eksempel 349. MS m/e 523 (M + H).
Eksempel 350. MS m/e 523 (M + H).
15 Eksempel 351. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 352. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 353. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 354. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 355. MS m/e 521 (M + H).
20 Eksempel 356. MS m/e 535 (M + H).
Eksempel 357. MS m/e 505 (M + H).
Eksempel 359. MS m/e 539 (M + H).
Eksempel 360. MS m/e 539 (M + H).
Eksempel 361. MS m/e 583 (M + H).
25 Eksempel 362. MS m/e 523 (M + H).
Eksempel 363. MS m/e 551 (M + H).
Eksempel 364. MS m/e 519 (M + H).
Eksempel 365. MS m/e 548 (M + H).
Eksempel 366. MS m/e 523 (M + H).
30 Eksempel 367. MS m/e 539 (M + H).
Eksempel 368. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 371. MS m/e 548 (M + H).
Eksempel 372. MS m/e 539 (M + H).

Eksempel 373. MS m/e 584 (M + H).

Eksempel 374. MS m/e 519 (M + H).

Eksempel 375. MS m/e 511 (M + H).

Eksempel 376. MS m/e 524 (M + H).

5 Eksempel 377. MS m/e 591 (M + H).

Eksempel 378. MS m/e 591 (M + H).

Eksempel 379. MS m/e 591 (M + H).

Eksempel 380. MS m/e 551 (M + H).

Eksempel 384. MS m/e 551 (M + H).

10 Eksempel 385. MS m/e 553 (M + H).

Eksempel 386. MS m/e 598 (M + H).

Metode B: Eksempel 358. Til en omrørt løsning av 3-amino-mellomprodukt I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble satt *N*-metyl-*N*-fenylkarbamoylklorid (66 mg, 0,389 mmol) og pyridin (80 mL, 0,989 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 48°C i 58 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved preparativ tynnskiktskromatografi (CH₂Cl₂:MeOH 10:1), hvilket ga 24 mg (71%) av det ønskede produkt. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57-7,24 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 519 (M + 1).

Eksempler 397-401 og 403 ble fremstilt ved anvendelse av metoden i Eksempel 396.

25 Eksempel 396. Til en omrørt løsning av mellomprodukt I-29-4 (25 mg, 0,063 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble satt fenylklorformiat (0,125 mmol) og pyridin (20 mL, 0,247 mmol). Etter omrøring 3 timer ved romtemperatur ble det resulterende utfelte stoff filtrert og tørket, hvilket ga 28 mg (91%) av det ønskede produkt. MS m/e 520 (M + H).

Eksempel 397. MS m/e 550 (M + H).

30 Eksempel 398. MS m/e 538 (M + H).

Eksempel 399. MS m/e 506 (M + H).

Eksempel 400. MS m/e 536 (M + H).

Eksempel 401. MS m/e 524 (M + H).

Eksempel 403. MS m/e 506 (M + H).

Metode C: Trikloracetamid-mellomprodukt: Til 300 mg (0,78 mmol) amin-mellomprodukt I-29-1 i 30 ml CH₂Cl₂/95 µl pyridin ble satt 174 µl (1,56 mmol, 2 ekv) trikloracetylklorid ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over, konsentrert, omrørt med vann, filtrert og det faste stoffet ble vasket med eter. Prøven ble oppsamlet og tørket ved 80°C under høyvakuum, hvilket ga 392 mg produkt (95% utbytte) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,63 (d, 6H). MS m/e 530(M+1).

Eksempel 381. Til 20 mg (0,038 mmol) trikloracetamid-mellomprodukt i 1 ml DMF ble satt 8 mg (0,06 mmol, 1,5 ekv.) kaliumkarbonat, fulgt av 7,2 µl (0,06 mmol, 1,5 ekv.) 2-(aminoetyl)pyrrolidin. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C natten over, konsentrert i vakuum, omrørt med vann, filtrert og oppsamlet. Produktet ble rensset ved preparativ silikagel TLC-plate under eluering med 10% MeOH/CH₂Cl₂. Det rene produkt ble oppsamlet, omrørt med løsningsmiddel, filtrert, konsentrert og tørket ved 80°C under høyvakuum. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (m, 11H), 2,78 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,58 (d, 6H). MS m/e 526 (M+1).

De følgende Eksempler ble fremstilt ved anvendelse av metode C som beskrevet for Eksempel 381.

Eksempel 382. MS m/e 540 (M+1).
 Eksempel 383. MS m/e 500 (M+1).
 Eksempel 387. MS m/e 569 (M+1).
 Eksempel 388. MS m/e 534 (M+1).
 Eksempel 389. MS m/e 534 (M+1).
 Eksempel 390. MS m/e 533 (M+1).
 Eksempel 391. MS m/e 523 (M+1).
 Eksempel 392. MS m/e 547 (M+1).
 Eksempel 393. MS m/e 548 (M+1).

Metode D: N-p-nitrofenylkarbonat-mellomprodukt: Til 484 mg (1,26 mmol) amin-mellomprodukt I-29-1 i 50 ml CH₂Cl₂/152 µl pyridin ble satt 254 mg (1,26 mmol, 1,5 ekv.) 4-nitrofenylklorformiat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og deretter konsentrert i vakuum og vasket med natriumbikarbonat. Produktet ble

5 oppsamlet, vasket med vann og tørket ved 80°C under høyvakuum, hvilket ga 616 mg produkt (89% utbytte).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 5,24 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,60 (d, 6H). MS m/e 551 (M+1).

10

Eksempel 394. Til 30 mg (0,055 mmol) av N-nitrofenylkarbonat-mellomprodukt i 2 ml THF ble satt 12 µl (0,082 mmol, 1,5 ekv.) N,N,N-trimetyl-1,3-propandiamin og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40°C i 2 timer og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved preparativ TLC-plate under eluering med 10-20% MeOH/CH₂Cl₂. Det rene

15

produkt ble oppsamlet, omrørt med løsningsmiddel, filtrert og konsentrert. Prøven ble tørket ved 80°C under høyvakuum. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,3 (m, 11H), 1,72 (m, 3H), 1,59 (d, 6H). MS m/e 528 (M+1).

20

Eksempel 395. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av p-nitrofenylkarbonat-mellomprodukt og N,N,N-trimetyletylendiamin ved metoden beskrevet for Eksempel 394. MS m/e 514 (M+1).

25

Eksempel 396. Til 25 mg (0,045 mmol) av N-p-nitrofenyl-mellomprodukt ble satt 500 µl N-piperidinyletanol. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ~5 timer, fortynnet med metylenklorid, vasket med vann/saltvann og tørket over natriumsulfat.

30

Råproduktet ble rensset ved preparativ TLC-plate under eluering med 8-10% MeOH/CH₂Cl₂. Det rene produkt ble oppsamlet, omrørt med løsningsmiddel, filtrert og konsentrert. Prøven ble tørket ved 80°C under høyvakuum. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,59 (d, 6H), 1,40 (m, 10H). MS m/e 541 (M+1).

Eksempel 402. Til en omrørt løsning av 3-amino-mellomprodukt I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmol) i CH_2Cl_2 (5 ml) ble satt dimetylsulfamoylchlorid (35 mL, 0,325 mmol), pyridin (100 mL, 1,24 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 48°C i 58 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonen konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved preparativ
 5 tynnskiktskromatografi (CH_2Cl_2 :MeOH 10:1), hvilket ga 22 mg (69%) av det ønskede produkt. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 0,91 (m, 3H); MS (m/e) 493 (M + 1).

10 Generelle prosedyrer for Eksempler 404-430.

O-nitrofenylkarbonat-mellomprodukt: Trinn 1: En blanding av fenol-mellomprodukt I-33-1 (192 mg, 0,525 mmol) og p-nitrofenylkarbonat (314 mg, 1,03 mmol) i DMF (4 ml) ble oppvarmet til 100°C i 20 timer. Løsningsmiddel ble fjernet ved rotasjonsinndampning og residuet ble ekstrahert inn i CH_2Cl_2 og vasket med vandig NaHCO_3 . Det organiske laget
 15 ble tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. Det resulterende residuet ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 3% MeOH i CH_2Cl_2), hvilket ga produktet (156 mg, 56%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, $J=9,1$), 7,69 (d, 1H, $J=2,1$), 7,53 (d, 2H, $J=9,1$), 7,49 (d, 1H, $J=8,8$), 7,41 (d, 1H, $J=8,8$), 6,01 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, $J=7,1$), 3,96 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, 8,0), 3,01 (t, 2H, $J=8,0$), 1,55 (t, 3H, $J=7,1$). MS m/e 538
 20 (M + H).

En suspensjon av karbonat-mellomproduktet i THF (2 ml) ble behandlet med aminet (2,5 ekv.) og oppvarmet til 40°C i 2 timer. Løsningsmiddel ble fjernet ved rotasjonsinndampning og residuet ble ekstrahert inn i CH_2Cl_2 og vasket med fortynnet vandig NaOH. Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. Det
 25 resulterende residuet ble renset ved utgnidning med vann (2 x 1 ml) og eter (2 x 1 ml).

Eksempel 404. MS m/e 541 (M + H).

Eksempel 405. MS m/e 529 (M + H).

Eksempel 406. MS m/e 521 (M + H).

30 Eksempel 407. MS m/e 569 (M + H).

Eksempel 408. MS m/e 548 (M + H).

Eksempel 409. MS m/e 549 (M + H).

Eksempel 410. MS m/e 538 (M + H).

- Eksempel 411. MS m/e 535 (M + H).
Eksempel 412. MS m/e 537 (M + H).
Eksempel 413. MS m/e 541 (M + H).
Eksempel 414. MS m/e 563 (M + H).
5 Eksempel 415. MS m/e 539 (M + H).
Eksempel 416. MS m/e 560 (M + H).
Eksempel 417. MS m/e 543 (M + H).
Eksempel 418. MS m/e 552 (M + H).
Eksempel 419. MS m/e 537 (M + H).
10 Eksempel 420. MS m/e 551 (M + H).
Eksempel 421. MS m/e 563 (M + H).
Eksempel 422. MS m/e 524 (M + H).
Eksempel 423. MS m/e 590 (M + H).
Eksempel 424. MS m/e 535 (M + H).
15 Eksempel 425. MS m/e 549 (M + H).
Eksempel 426. MS m/e 591 (M + H).
Eksempel 427. MS m/e 535 (M + H).
Eksempel 428. MS m/e 577 (M + H).
Eksempel 429. MS m/e 619 (M + H).
20 Eksempel 430. MS m/e 617 (M + H).

Eksempel 431. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av samme prosedyre som i Eksempel 172, ved å starte med mellomprodukt I-34. MS m/e 413 (M + 1).

- 25 De følgende Eksempler 432-442 ble fremstilt fra Eksempel 431 ved anvendelse av det passende bromid eller jodid ved den generelle metode beskrevet for Eksempler 179-195.
Eksempel 432. MS m/e 469 (M + H).
Eksempel 433. MS m/e 469 (M + H).
Eksempel 434. MS m/e 481 (M + H).
30 Eksempel 435. MS m/e 441 (M + H).
Eksempel 436. MS m/e 455 (M + H).
Eksempel 437. MS m/e 455 (M + H).
Eksempel 438. MS m/e 427 (M + H).

Eksempel 439. MS m/e 467 (M + H).

Eksempel 440. MS m/e 485 (M + H).

Eksempel 441. MS m/e 471 (M + H).

Eksempel 442. MS m/e 457 (M + H).

5

Eksempel 443 ble fremstilt ved anvendelse av samme metode som i Eksempel 289 ved å starte med N-isopropyl-mellomprodukt I-35 og 2,5-dimetoksyanilin; MS m/e 522 (M + H).

10

Eksempel 444. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt I-37 ved den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 309. MS m/e 478 (M + H).

Eksempel 445. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt I-38 ved den generelle prosedyre beskrevet i Eksempler 236-244. MS m/e 442 (M + H).

15

Eksempel 446. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt I-38 ved den generelle prosedyre beskrevet for Eksempler 236-244. MS m/e 456 (M + H).

Eksempel 447. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt I-37 ved den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 287. MS m/e 477 (M + H).

20

Eksempel 448. Denne forbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av mellomprodukt I-37 ved den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 447. MS m/e 450 (M + H).

Nytte

25

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige bl.a. som terapeutiske midler. Spesielt er forbindelsene anvendelige for kinase-hemning, så som for eksempel *trk*, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3 og CDK1-6. Forskjellige forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser forbedrede farmasøytiske egenskaper over de beskrevet på området og forbedrede farmakokinetiske egenskaper hos pattedyr.

30

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser forbedrede farmasøytiske egenskaper over de beskrevet på området, omfattende øket MLK og DLK dual hemningsaktivitet eller øket VEGFR og Tie-2 dual hemningsaktivitet, sammen med forbedrede farmakokinetiske egenskaper hos pattedyr. For eksempel er forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse,

omfattende de hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er $NR^{11}R^{32}$ eller eventuelt substituert - (alkylen)_x-heterocykloalkyl, hvor heterocykloalkyl ikke omfatter usubstituert N-morfolinyl, N-piperidyl eller N-tiomorfolinyl, hvor nevnte alkylengruppe eventuelt er substituert med én til tre R^{10} -grupper, vist å øke MLK og DLK hemmende aktivitet. I et
 5 annet eksempel viser forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, omfattende de hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er $NR^{11}R^{33}$, øket VEGFR og Tie-2 hemmende aktivitet.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse, stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt som dem beskrevet her, for anvendelse i terapi.

Det er også omtalt en metode for å hemme *trk* kinase-aktivitet som omfatter
 10 levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i effektiv hemning. Spesielt er hemning av *trk* nyttig ved for eksempel sykdommer i prostata så som prostatakraft og godartet prostata hyperplasi, så vel som for behandling av inflammasjon, så som nevrologisk inflammasjon og kronisk artritt inflammasjon. *Trk* kinase-reseptoren kan være *trk* A.

Majoriteten av kreft har et absolutt krav for angiogenese, prosessen ved hvilken
 15 nye blodkar blir dannet. Det kraftigste angiogene cytokin er vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF) og det er vesentlig forskning angående utvikling av VEGF/VEGF-reseptor- (VEGFR) antagonister. Reseptor-tyrosinkinase- (RTK) inhibitorer kan ha bredspektret antitumor-aktivitet hos pasienter med fremskreden tidligere behandlet bryst- og kolorektal-
 20 karsinom og Kaposi's sarkom. Potensielt kan disse midler spille en rolle ved behandling av både tidlig (adjuvant) og fremskreden kreft. Betydningen av angiogenese for progressiv vekst og levedyktighet av faste tumorer er veletablert. Fremkomne data indikerer også involvering av angiogenese ved patofysiologien til hematologiske ondartede sykdommer. Nylig har forfattere rapportert øket angiogenese i benmargen til pasienter med akutt
 25 myeloid leukemi (AML) og normalisering av benmarg mikrokardensitet når pasienter oppnådde fullstendig remisjon (CR) etter induksjon av kjemoterapi. Tumor-angiogenese avhenger av ekspresjon av spesifikke mediatorer som initierer en kaskade av hendelser som fører til dannelse av nye mikrokard. Blant disse spiller VEGF (vaskulær endotel-vekstfaktor), FGF (fibroblast vekstfaktor) en sentral rolle for induksjon av
 30 neovaskularisering i faste tumorer. Disse cytokiner stimulerer migrering og proliferasjon av endotel-celler og fremkaller angiogenese in vivo. Nyere data indikerer også en viktig rolle for disse mediatorer i hematologiske ondartede sykdommer. Isolerte AML utbrudd overuttrykker VEGF og VEGF-reseptor 2. Således kan VEGF/VEGFR-2 bane fremme

veksten av leukemiske utbrudd på en autokrin og parakrin måte. Derfor kan neovaskularisering og angiogene mediatorer/reseptorer være lovende mål for anti-angiogene og anti-leukemiske behandlingsstrategier. Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse, stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling eller forhindring av angiogene lidelser hvor VEGFR kinase-aktivitet bidrar til patologiske tilstander. Det farmasøytiske preparat kan tilveiebringes i en mengde tilstrekkelig til å resultere i at vaskulær endotel-vekstfaktor-reseptor blir bragt i kontakt med en effektiv hemmende mengde av forbindelsen. Hemning av VEGFR er nyttig ved for eksempel angiogene lidelser så som kreft med faste tumorer, endometriose, makuladegenerasjon, retinopati, diabetisk retinopati, psoriasis, hemangioblastom, så vel som andre okulære sykdommer og kreft.

FLT3, et medlem av reseptoren tyrosinkinase (RTK) klasse III, er preferensielt uttrykt på overflaten av en høy andel av akutt myeloid leukemi- (AML) og B-linje akutt lymfocytisk leukemi- (ALL) celler i tillegg til hematopoetiske stamceller, hjerne, placenta og lever. En interaksjon av FLT3 og dens ligand er vist å spille en viktig rolle for overlevelse, proliferasjon og differensiering av ikke bare normale hematopoetiske celler men også leukemiceller. Mutasjoner av FLT3-gen ble først rapportert som en indre tandemduplikasjon (ITD) av den juxtamembran (JM) domene-kodende sekvensen, deretter som en missense mutasjon av D835 innen et kinase-domene. ITD- og D835-mutasjoner er i det vesentlige funnet i AML og deres hyppighet er henholdsvis omtrent 20 og 6% av voksne med AML. Således er mutasjon av FLT3-gen hittil den hyppigste genetiske endring angitt å medvirke til AML. Mange stor-skala undersøkelser i veldokumenterte pasienter publisert hittil har demonstrert at ITD-mutasjon er sterkt forbundet med leukocytose og en dårlig prognose. En inhibitor- forbindelse av FLT3 tyrosinkinase har anvendelse ved behandling av leukemi. En metode for behandling av lidelser er også beskrevet som er karakterisert ved mottagelighet for FLT3-hemning, idet metoden omfatter levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i hemning av FLT3.

Blodplate-avledet vekstfaktor (PDGF) var en av de første polypeptid-vekstfaktorer identifisert som signaliserer gjennom en celleoverflate tyrosinkinase- reseptor (PDGF-R) for å stimulere forskjellige cellulære funksjoner omfattende vekst, proliferasjon og differensiering. Siden da er mange relaterte gener identifisert som utgjør en familie av ligander (primært PDGF A og B) og deres kognate reseptorer (PDGF-R alfa og beta). Hittil

er PDGF-ekspresjon vist i flere forskjellige faste tumorer, fra glioblastomer til prostata-karsinomer. I disse forskjellige tumortyper kan den biologiske rollen til PDGF-signalisering variere fra autokrin stimulering av kreftcellevekst til mer subtile parakrine interaksjoner som involverer tilstøtende stroma og til og med angiogenese. Således, i

5 ytterligere utførelsesformer tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling eller forhindring av lidelser hvor PDGFR-aktivitet bidrar til patologiske tilstander, idet metoden omfatter levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i at blodplate-avledet vekstfaktor-reseptor blir bragt i kontakt med en effektiv hemmende mengde av forbindelsen. Hemning av PDGFR er

10 nyttig ved for eksempel forskjellige former for neoplasi, revmatoid artritt, kronisk artritt, pulmonal fibrose, myelofibrose, unormal sårheling, sykdommer med kardiovaskulære resultater, så som aterosklerose, restenose, post-angioplasti restenose og lignende.

En metode for behandling eller forhindring av lidelser er også beksrevet hvor MLK-aktivitet bidrar til patologiske tilstander, så som de listet opp ovenfor, hvor metoden

15 omfatter levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i at MLK-reseptor blir bragt i kontakt med en effektiv hemmende mengde av forbindelsen. Hemning av MLK er nyttig ved for eksempel former for kreft hvor MLK spiller en patologisk rolle så vel som ved nevrologiske lidelser.

En metode for behandling av lidelser karakterisert ved avvikende aktivitet til trofisk

20 faktor mottagelige celler er også beskrevet, idet metoden omfatter levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i at trofisk faktor celle-reseptor blir bragt i kontakt med en effektiv aktivitets-fremkallende mengde av forbindelsen. Aktiviteten til de trofisk faktor mottagelige celler kan være ChAT- aktivitet.

25 Fibroblast-vekstfaktor-reseptorer (FGFR) er medlemmer av en familie av polypeptider syntetisert av en rekke celletyper under prosessene ved embryonisk utvikling og i voksent vev. FGFR er detektert i normale og ondartede celler og er involvert i biologiske hendelser som omfatter mitogen og angiogen aktivitet med en påfølgende viktig rolle i celle-differensiering og utvikling. For å aktivere signaltransduksjonsbaner blir

30 FGFR koblet til fibroblast-vekstfaktorer (FGF) og heparansulfat- (HS) proteoglykaner for å danne et biologisk fundamentalt ternært kompleks. Basert på disse betraktninger kan inhibitorer i stand til å blokkere signaleringskaskaden gjennom en direkte interaksjon med FGFR ha antiangiogenese- og påfølgende antitumor-aktivitet. Følgelig er det også

beskrevet en metode for behandling av lidelser karakterisert ved avvikende aktivitet til FGF-mottagelige celler, idet metoden omfatter levering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i en mengde tilstrekkelig til å resultere i at FGFR blir bragt i kontakt med en effektiv aktivitetsfremkallende mengde av forbindelsen.

5 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også ha positive effekter på funksjon og overlevelse av trofisk faktor mottagelige celler ved å fremme overlevelse av neuroner. Med hensyn til overlevelse av et cholinergt neuron kan for eksempel forbindelsen sikre overlevelse av en cholinerg neuronal populasjon med risiko for å dø (på grunn av f.eks. skade, en sykdomstilstand, en degenerativ lidelse eller naturlig progresjon)

10 sammenlignet med en cholinerg neuronal populasjon ikke presentert for en slik forbindelse, hvis den behandlede populasjon har en relativt lenger periode med funksjonalitet enn den ubehandlede populasjon.

En rekke nevrologiske lidelser er karakterisert ved neuronale celler som er døende, skadet, funksjonelt kompromittert, som gjennomgår axonal degenerasjon, med risiko for å

15 dø, etc. Disse neurodegenerative sykdommer og lidelser omfatter, men er ikke begrenset til, Alzheimer's sykdom; motor neuron-lidelser (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose); Parkinson's sykdom; cerebrovaskulære lidelser (f.eks. slag, ischemi); Huntington's sykdom; AIDS demens; epilepsi; multippel sklerose; perifere nevropatier omfattende diabetisk nevropati og kjemoterapi-fremkalt perifer nevropati, AIDS-relatert perifer

20 nevropati; lidelser fremkalt av eksitatoriske aminosyrer; og lidelser forbundet med rystende eller penetrerende skader på hjerne eller ryggmarg.

I andre foretrukne utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling eller forhindring av multippelt myelom og leukemier omfattende, men ikke begrenset til, akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi,

25 akutt lymfocytisk leukemi og kronisk lymfocytisk leukemi.

I ytterligere utførelsesformer er foreliggende forbindelser også anvendelige ved behandling av lidelser forbundet med redusert ChAT-aktivitet eller død, skade på ryggmarg motoneuroner og er også anvendelige ved for eksempel sykdommer forbundet med apoptotisk celledød i det sentrale og perifere nervesystem, immunsystem og ved

30 inflammatoriske sykdommer. ChAT katalyserer syntese av neurotransmitteren acetylcholin og er betraktet som en enzymatisk markør for et funksjonelt cholinergt neuron. Et funksjonelt neuron er også i stand til overlevelse. Neuron-overlevelse blir undersøkt ved kvantifisering av det spesifikke opptak og den enzymatiske omdannelse av

et fargestoff (f.eks. calcein AM) av levende neuroner. Forbindelsene beskrevet her kan også være nyttige ved behandling av sykdomstilstander som involverer ondartet celleproliferasjon, så som mange kreftformer.

Ytterligere utførelsesformer av oppfinnelsen angår anvendelse av forbindelsene beskrevet her og stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav, ved fremstilling av et medikament for behandling og/eller forhindring av nevnte tilstander, lidelser og sykdommer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har viktige funksjonelle farmakologiske aktiviteter som er nyttige i en rekke oppsett, omfattende både forskning og terapeutiske områder. For letthet av presentasjon og for ikke å begrense området av anvendelser hvor disse forbindelser kan karakteriseres, kan aktivitetene av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse generelt beskrives som følger:

- A. Hemning av enzymatisk aktivitet
- B. Effekt på funksjon og/eller overlevelse av trofisk faktor mottagelige celler
- C. Hemning av inflammasjons-assosierte responser
- D. Hemning av cellevekst forbundet med hyperproliferative tilstander
- E. Hemning av utviklingsprogrammert motoneuron-død

Hemning av enzymatisk aktivitet kan bestemmes ved anvendelse av for eksempel forsøk med VEGFR-hemning (f.eks. VEGFR2-hemning), MLK-hemning (f.eks. MLK1-, MLK2- eller MLK3-hemning), PDGFR-kinase-hemning, NGF-stimulert *trk*- fosforylering, PKC-hemning eller *trk* tyrosinkinase-hemning. Effekt på funksjon og/eller overlevelse av trofisk faktor mottagelige celler, f.eks. celler av en neuronal linje, kan etableres ved anvendelse av hvilken som helst av de følgende forsøk: (1) dyrket ryggmarg cholin-acetyltransferase- ("ChAT") forsøk; (2) dyrket dorsalrot-ganglion ("DRG") neuritt-ekstensjonsforsøk; (3) dyrket basal forhjerne neuron ("BFN") ChAT-aktivitetsforsøk. Hemning av inflammasjons-assosiert respons kan etableres ved anvendelse av et indolamin-2,3-dioksygenase ("IDO") mRNA-forsøk. Hemning av cellevekst forbundet

med hyperproliferative tilstander kan bestemmes ved å måle veksten av cellelinjer av interesse, så som en AT2-linje i tilfellet av prostatakreft. Hemning av utviklingsprogrammert motor neuron-død kan bedømmes *in ovo* ved anvendelse av embryonisk kylling somatiske motor neuroner, hvilke celler gjennomgår naturlig forekommende død mellom embryoniske dager 6 og 10 og analysering av hemning av slik naturlig forekommende celledød som mediert av forbindelsene beskrevet her.

Hemning av enzymatisk aktivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bestemmes ved anvendelse av for eksempel de følgende forsøk:

VEGFR-hemningsforsøk

MLK-hemningsforsøk

PKC-Aktivitet-hemningsforsøk

trkA-tyrosinkinase-aktivitet-hemningsforsøk

Tie-2-hemningsforsøk

CDK1-6-hemningsforsøk

Hemning av NGF-stimulert *trk*-fosforylering i et helcelle-preparat

Blodplateavledet vekstfaktor-reseptor (PDGFR) hemningsforsøk

En beskrivelse av forsøk som kan anvendes i forbindelse med foreliggende oppfinnelse er angitt nedenfor.

Hemning av *trkA*-tyrosinkinase-aktivitet

Utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble testet for deres evne til å hemme kinaseaktiviteten til baculovirus-uttrykt humant *trkA* cytoplasmatiske domene ved anvendelse av et ELISA-basert forsøk som tidligere beskrevet (Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996). Kort angitt ble 96-brønn mikrotiterplate belagt med substratløsning (rekombinant human fosfolipase C- γ 1/glutathion S-transferase fusjonsprotein (Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992). Hemningsundersøkelser ble utført i 100 μ l forsøksblandinger inneholdende 50 mM Hepes, pH 7,4, 40mM ATP, 10 mM $MnCl_2$, 0,1% BSA, 2% DMSO og forskjellige konsentrasjoner av inhibitor. Reaksjonen ble initiert ved tilsetning av *trkA*-kinase og fikk løpe i 15 minutter ved 37°C. Et antistoff til fosfotyrosin (UBI) ble deretter tilsatt, fulgt av et sekundært enzym-konjugert antistoff, alkalisk fosfatase-merket geit anti-mus IgG (Bio-Rad). Aktiviteten til det bundede enzym ble målt via et amplifisert deteksjonssystem (Gibco-BRL). Hemningsdata ble analysert ved anvendelse av sigmoidal dose-respons (variabel helling) ligning i

GraphPad Prism. Konsentrasjonen som resulterte i 50% hemning av kinase-aktivitet er referert til som "IC₅₀".

Hemning av vaskulær endotel-vekstfaktor-reseptor kinase-aktivitet

5 Utvalgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble undersøkt for deres hemmende effekter på kinaseaktiviteten til baculovirus-uttrykt VEGF-reseptor- (human flk-1, KDR, VEGFR2) kinase-domene ved anvendelse av metoden beskrevet for trkA kinase ELISA-forsøket beskrevet ovenfor. Kinase-reaksjonsblanding, bestående av 50 mM Hepes, pH 7,4, 40 mM ATP, 10 mM MnCl₂, 0,1% BSA, 2% DMSO og forskjellige konsentrasjoner av inhibitor ble overført til PLC-g/GST-belagte plater. VEGFR-kinase ble 10 tilsatt og reaksjonen fikk løpe i 15 min. ved 37°C. Deteksjon av fosforylert produkt ble oppnådd ved tilsetning av anti-fosfotyrosin-antistoff (UBI). Et sekundært enzym-konjugert antistoff ble levert for å oppfange antistoff-fosforylert PLC-g/GST-komplekset. Aktiviteten til det bundete enzym ble målt via et amplifisert deteksjonssystem (Gibco-BRL).

15 Hemningsdata ble analysert ved anvendelse av sigmoidal doserespons (variabel helling) ligning i GraphPad Prism.

Hemning av blandet linje kinase-1-aktivitet

Kinaseaktiviteten til MLK1 ble bedømt ved anvendelse av Millipore Multiscreen 20 TCA "i-plate" format som beskrevet for proteinkinase C (Pitt & Lee, *J. Biomol. Screening*, 1: 47-51, 1996). Kort angitt inneholdt hver 50 ml forsøksblanding 20 mM Hepes, pH 7,0, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM b-glycerofosfat, 60 mM ATP, 0,25 mCi [γ-³²P]ATP, 0,1% BSA, 500 mg/ml myelin basisk protein (UBI #13-104), 2% DMSO, 1 mM av testforbindelse og 1 mg/ml av baculoviral GST-MLK1_{KD}. Prøver ble inkubert i 15 25 min ved 37°C. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av iskald 50% TCA og proteinene fikk presipitere i 30 min ved 4°C. Platene ble deretter vasket med iskald 25% TCA. Supermix scintillasjonscocktail ble tilsatt og platene fikk ekvilibrere i 1-2 timer før telling ved anvendelse av Wallace MicroBeta 1450 PLUS scintillasjonsteller.

Dual leucin-glidelås-bærende kinaseforsøk

Forbindelser ble testet for deres evne til å hemme kinaseaktiviteten til rekombinant baculoviral human DLK, inneholdende kinasedomenet og leucin-glidelås. Aktivitet ble

målt i 384-brønn FluorNunc plater (Kat.#460372) ved anvendelse av en tidsbestemt fluorescens-utlesning (PerkinElmer Application Note 1234-968). Plater ble belagt med 30 ml av proteinsubstratet MKK7 (Merritt et al. 1999) i en konsentrasjon på 20 mg/ml i Tris-bufret saltløsning (TBS). Hvert 30 ml forsøk inneholdt 20 mM MOPS (pH 7,2), 15 mM MgCl₂, 0,1 mM Na₃VO₄, 1 mM DTT, 5 mM EGTA, 25 mM b-glycerofosfat, 0,1% BSA, 100 mM ATP og 2,5% DMSO. Reaksjoner ble startet ved tilsetning av 10 ng/ml GST-hDLK_{KD/LZ}. For IC₅₀-bestemmelser ble en 10-punkt dose-respons-kurve dannet for hver forbindelse. Plater ble inkubert ved 37°C i 30 minutter og reaksjonene stanset ved tilsetning av 100 mM EDTA. Produkt ble detektert ved anvendelse av Europium-merket anti-fosfotreonin (Wallac#AD0093; fortynnet 1:10000 i 3%BSA/T-TBS). Etter oppfangning natten over ved 4°C ble 50 ml forsterknings- løsning (Wallac #1244-105) tilsatt og platen forsiktig omrørt i 5 min. Fluorescensen av den resulterende løsningen ble deretter målt ved anvendelse av tidsbestemt fluorescens (TRF) modus i Multilabel leser (Victor2 Modell # 1420-018 eller Envision Modell # 2100). Hemningsdata ble analysert ved anvendelse av GraphPad PRISM. Se også Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X. og Holzman, L.B. (1999) The Mixed Lineage Kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as Substrate. *J. Biol. Chem.* 274, 10195-10202.

Tie-2 tyrosinkinase-forsøk

Forbindelser ble testet for deres evne til å hemme kinaseaktiviteten til rekombinant baculoviral human His₆-Tie2 cytoplasmatiske domene ved anvendelse av en modifikasjon av ELISA beskrevet for trkA (Angeles *et al.*, 1996). Et 384-brønn plate-format ble anvendt for enkel-punkt screening mens IC₅₀ ble utført på 96-brønn plater. For enkel-punkt screening ble hver strekkodet 384-brønn Costar High Binding plate (Kat. # 3703) belagt med 50 µl/brønn av 10 mg/ml substratløsning (rekombinant human GST- PLC-g; Rotin *et al.*, 1992) i Tris-bufret saltløsning (TBS). Tie2-aktivitet ble målt i 50 µl forsøksblandinger inneholdende 50 mM HEPES (pH 7,2), 40 mM ATP, 10 mM MnCl₂, 2,5% DMSO, 0,05% BSA og 200 ng/ml His₆-Tie2_{CD}. For IC₅₀-bestemmelser ble forsøkene kjørt som beskrevet ovenfor men i 96-brønn Costar High Binding plater (Kat. # 3703) og med volumene doblet. En 10 punkt doserespons-kurve ble dannet for hver forbindelse. Kinasereaksjonen fikk løpe ved 37°C i 20 minutter. Deteksjons-antistoff, N1-Eu anti-fosfotyrosin (PT66) antistoff (Wallac #AD0041), ble tilsatt med 1:2000 fortynnet i blokkeringsbuffer [3% BSA i TBS med 0,05% Tween-20 (TBST)]. Etter én times inkubering ved 37°C ble 50 µl av

forsterkningsløsning (Wallac #1244-105) tilsatt og platen ble forsiktig omrørt. Fluorescensen av den resulterende løsningen ble deretter målt ved anvendelse av tidsbestemt fluorescens- (TRF) modus i Multilabel leser (Victor2 Modell # 1420-018 eller Envision Modell # 2100). Hemnings- data ble analysert ved anvendelse av ActivityBase og IC₅₀-kurver ble dannet ved anvendelse av XLFit. De siterte referanser er som følger:

1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stefens, R. M., Kaplan, D. R. og Dionne, C. A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. *Anal. Biochem.* 236, 49-55.
2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C-g. *EMBO J.* 11, 559-567.

Dose og formulering

For terapeutiske formål kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved hvilken som helst metode som resulterer i kontakt av det aktive midlet med midlets virkningssted i kroppen til individet. Forbindelsene kan administreres ved hvilke som helst konvensjonelle metoder tilgjengelige for anvendelse sammen med farmasøytiske midler, enten som individuelle terapeutiske midler eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler, så som for eksempel smertestillende midler. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir fortrinnsvis administrert i terapeutisk effektive mengder for behandling av sykdommene og lidelsene beskrevet her til et individ med behov for dette.

En terapeutisk effektiv mengde kan lett bestemmes av behandlende diagnostiker, som fagmann på området, ved anvendelse av konvensjonelle teknikker. Den effektive dosen vil variere avhengig av flere faktorer, omfattende typen og graden av progresjon av sykdommen eller lidelsen, den totale helsestatus til den spesielle pasienten, den relative biologiske effektivitet av forbindelsen valgt, formulering av det aktive midlet med passende tilsetningsmidler og administreringsveien. Typisk blir forbindelsene administrert i lavere dosenivåer, med en gradvis økning inntil den ønskede effekt blir oppnådd.

Typiske doseområder er fra ca. 0,01 mg/kg til ca. 100 mg/kg kroppsvekt pr. dag, med en foretrukket dose fra ca. 0,01 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag. En

foretrukket daglig dose for voksne mennesker omfatter ca. 25, 50, 100 og 200 mg og en ekvivalent dose hos et menneskebarn. Forbindelsene kan administreres i én eller flere enhetsdoseformer. Enhetsdosen er i området fra ca. 1 til ca. 500 mg administrert én til fire ganger pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 10 mg til ca. 300 mg, to ganger pr. dag. Ved en alternativ metode for å beskrive en effektiv dose, er en oral enhetsdose én som er nødvendig for å oppnå et blodserumnivå på ca. 0,05 til 20 µg/ml hos et individ og fortrinnsvis ca. 1 til 20 µg/ml.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres i farmasøytiske preparater ved blanding med ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler. Tilsetningsmidlene blir valgt på basis av den valgte administreringsvei og standard farmasøytisk praksis, som beskrevet i for eksempel *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20. ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Preparatene kan formuleres for å kontrollere og/eller forsinke frigjøring av det (de) aktive middel (midler), som i formuleringer med rask oppløsning, modifisert frigjøring eller forlenget frigjøring. Slike preparater med kontrollert frigjøring eller forlenget frigjøring kan anvende, for eksempel biokompatible, bionedbrytbare laktid-polymerer, laktid/glykolid-kopolymerer, polyoksyetylen-polyoksypropylen-kopolymerer eller andre faste eller halvfast polymere matrikser kjent på området.

Preparatene kan fremstilles for administrering ved orale metoder; parenterale metoder, omfattende intravenøse, intramuskulære og subkutane ruter; topiske eller transdermale metoder; transmukosale metoder, omfattende rektale, vaginale, sublinguale og bukkale ruter; oftalmiske metoder; eller inhaleringsmetoder. Fortrinnsvis blir preparatene fremstilt for oral administrering, spesielt i form av tabletter, kapsler eller siruper; for parenteral administrering, spesielt i form av væske-løsninger, suspensjoner eller emulsjoner; for intranasal administrering, spesielt i form av pulvere, nesesdråper eller aerosol-preparater; eller for topisk administrering, så som kremer, salver, løsninger, suspensjoner, aerosol-preparater, pulvere og lignende.

For oral administrering kan tabletter, piller, pulvere, kapsler, sugetabletter og lignende inneholde ett eller flere av de følgende: fortynningsmidler eller fyllmidler så som stivelse eller cellulose; bindemidler så som mikrokrySTALLinsk cellulose, gelatiner eller polyvinylpyrrolidoner; desintegreringsmidler så som stivelse eller cellulosederivater; glattemidler så som talk eller magnesiumstearat; flytfremmende midler så som kolloidal silisiumdioksid; søtningsmidler så som sukrose eller sakkarin; eller smaksgivende midler

så som peppermynte- eller kirsebær-smak. Kapsler kan inneholde hvilke som helst av de ovenfor opplistede tilsetningsmidler og kan i tillegg inneholde en halvfast eller flytende bærer, så som polyetylenglykol. De faste orale doseformer kan ha belegg av sukker, skjellakk eller enteriske midler. Flytende preparater kan være i form av vandige eller

5 oljeaktige suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper, eliksirer, etc. eller kan presenteres som et tørt produkt for rekonstituering med vann eller annen egnet konstituent før anvendelse. Slike flytende preparater kan inneholde konvensjonelle additiver så som overflateaktive midler, suspenderingsmidler, emulgeringsmidler, fortynningsmidler, søtnings- og smaksgivende midler, fargemidler og konserveringsmidler.

10 Preparatene kan også administreres parenteralt. De farmasøytiske formene akseptable for injiserbar anvendelse omfatter for eksempel sterile vandige løsninger eller suspensjoner. Vandige bærere omfatter blandinger av alkoholer og vann, bufrede medier og lignende. Ikke-vandige løsningsmidler omfatter alkoholer og glykoler, så som etanol og polyetylenglykoler; oljer, så som vegetabiliske oljer; fettsyrer og fettsyreestere og lignende.

15 Andre komponenter kan tilsettes omfattende overflateaktive midler; så som hydroksypropylcellulose; isotoniske midler, så som natriumklorid; væske og næringsmiddel-påfyllere; elektrolytt-påfyllere; midler som kontrollerer frigjøring av de aktive forbindelser, så som aluminium-monostearat og forskjellige kopolymerer; antibakterielle midler, så som klorbutanol eller fenol; buffere og lignende. De parenterale

20 preparater kan være innelukket i ampuller, éngangssprøyter eller multippel dose medisinglass. Andre potensielt anvendelige parenterale leveringssystemer for de aktive forbindelser omfatter etylen-vinylacetat kopolymer- partikler, osmotiske pumper, implanterbare infusjonssystemer og liposomer.

Andre mulige administreringsmetoder omfatter formuleringer for inhalering, som

25 omfatter slike midler som tørt pulver, aerosol eller dråper. De kan være vandige løsninger inneholdende for eksempel polyoksyetylen-9-lauryleter, glykocholat og deoksychofat eller oljeaktige løsninger for administrering i form av nesedråper eller som en gel som skal påføres intranasalt. Formuleringer for topisk anvendelse er i form av en salve, krem eller gel. Typisk omfatter disse former en bærer, så som petrolatum, lanolin, stearylalkohol,

30 polyetylenglykoler eller deres kombinasjoner og enten et emulgeringsmiddel, så som natriumlaurylsulfat eller et geldannende middel, så som tragant. Formuleringer egnet for transdermal administrering kan presenteres som adskilte plastere, som i et reservoir- eller mikroreservoir-system, adhesivt diffusjons-kontrollert system eller et matriks dispersjons-

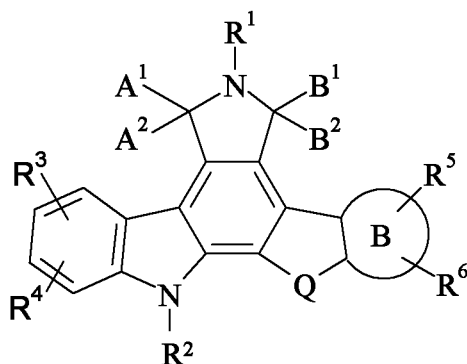
type system. Formuleringer for bukal administrering omfatter for eksempel sugetabletter eller pastiller og kan også omfatte en smakstilsatt base, så som sukrose eller akasie og andre tilsetningsmidler så som glykocholat. Formuleringer egnet for rektal administrering er fortrinnsvis presentert som enhetsdose-suppositorier, med en faststoff-basert bærer, så

5 som kakaosmør og kan omfatte et salicylat.

Patentkrav

1. Forbindelse som har en struktur med formel II:

5



II

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav,

hvor ring B sammen med karbonatomene til hvilke den er tilknyttet, er valgt fra:

- (a) en fenylring hvor fra 1 til 3 karbonatomer kan være erstattet av nitrogenatomer; og
 10 (b) en 5-leddet aromatisk ring hvor fra 1 til 2 karbonatomer kan være erstattet av nitrogenatomer; og

Q er CH₂-CH₂-;

A¹, A² er H, H; og B¹ og B² danner sammen =O;

- R¹ er uavhengig valgt fra H, C(=O)R^{1a}, OR^{1b}, C(=O)NHR^{1b}, NR^{1c}R^{1d} og eventuelt
 15 substituert C₁₋₈ alkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper;

R^{1a} er uavhengig valgt fra eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, eventuelt substituert C₆₋₁₂ aryl og eventuelt substituert hetero-C₅₋₁₀-aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

- R^{1b} er uavhengig valgt fra H og eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, hvor nevnte eventuelle
 20 substituent er én til tre R¹⁰-grupper;

R^{1c} og R^{1d} er hver uavhengig valgt fra H og eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl eller danner sammen med nitrogenet som de er bundet til, eventuelt substituert hetero-C₃₋₁₀-cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

- R² er valgt fra H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, (C₁₋₈ alkyl)-OC(=O)-(C₁₋₈ alkyl)-CO₂R¹¹, eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, eventuelt substituert C₂₋₈ alkenyl, eventuelt

substituert C₂₋₈ alkynyl, eventuelt substituert C₃₋₁₀ cykloalkyl og eventuelt substituert hetero-C₃₋₁₀-cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

R^{2a} er uavhengig valgt fra eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, eventuelt substituert C₆₋₁₂ aryl, OR^{2b} og NR^{2c}R^{2d}, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰- grupper;

R^{2b} er valgt fra H og eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰- grupper;

R^{2c} og R^{2d} er hver uavhengig valgt fra H og eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl eller sammen med nitrogenet som de er bundet til danner eventuelt substituert hetero-C₃₋₁₀-cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

minst én av R³, R⁴, R⁵ og R⁶ er valgt fra (C₁₋₈ alkyl)_xOR¹³, C(=O)R¹³, (CH₂)_pOR²², O-(C₁₋₈ alkyl)-R²⁷, OCH(CO₂R¹⁸)₂, OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂, C(=O)-(C₁₋₈ alkyl)-R²⁵, , NR¹¹R³², NR¹¹R³³, (C₁₋₈ alkyl)-NR¹⁸R¹⁹, C(R¹²)=N-R¹⁸, CH=N-OR¹³, C(R¹²)=N-OR²⁰, C(R¹¹)=N-NR¹¹C(=O)NR^{14A}R^{14B}, C(R¹¹)=N-NR¹¹SO₂R¹⁸, OC(=O)NR¹¹(C₁₋₈ alkyl)-R²⁶, OC(=O)[N(CH₂CH₂)₂N]-R²¹, NR¹¹C(=O)OR²³, NR¹¹C(=O)S-R¹⁸, NR¹¹C(=O)NR¹¹R²³, NR¹¹C(=S)NR¹¹R²³, NR¹¹S(=O)₂N(R¹⁵)₂, NR¹¹C(=O)NR¹¹(C₁₋₈ alkyl)-R²⁴, NR¹¹C(=O)N(R¹¹)NR^{16A}R^{16B}, substituert C₁₋₈ alkyl, hvor én av substituentene er en spiro-C₃₋₁₀-cykloalkylgruppe, eventuelt substituert (C₁₋₈ alkyl)_x-C₃₋₁₀-cykloalkyl og eventuelt substituert (C₁₋₈ alkyl)_x-hetero-C₃₋₁₀-cykloalkyl, hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S, hvor hetero-C₃₋₁₀-cykloalkyl ikke omfatter usubstituert N-morfolinyl, N-piperidyl eller N-tiomorfolinyl;

hvor hvilken som helst av nevnte C₁₋₈ alkylengrupper eventuelt kan være substituert med én til tre R¹⁰-grupper;

forutsatt at når hvilken som helst av R³, R⁴, R⁵ eller R⁶ er C(=O)R¹³, da omfatter R¹³ ikke en hetero-C₃₋₁₀-cykloalkylgruppe som inneholder et nitrogen bundet til karbonylgruppen; og

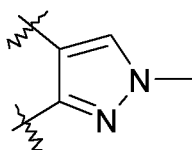
de andre R³-, R⁴-, R⁵- eller R⁶-grupper kan uavhengig være valgt fra H, halogen, R¹⁰, OR²⁰, eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl, eventuelt substituert C₂₋₈ alkenyl og eventuelt substituert C₂₋₈ alkynyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper;

R⁷ er valgt fra H, eventuelt substituert C₁₋₈ alkyl og OR¹¹, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R¹⁰-grupper;

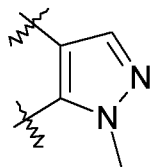
- R^{10} er valgt fra C_{1-8} alkyl, C_{6-12} aryl, hetero- C_{5-10} -aryl, C_{3-10} cykloalkyl, spiro- C_{3-10} -cykloalkyl, hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, C_{6-10} aryl C_{1-8} alkoksy, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $NR^{31A}R^{31B}$, NO_2 , OR^{30} , OCF_3 , $=O$, $=NR^{30}$, $=N-OR^{30}$, $=N-NR^{31A}R^{31B}$, $OC(=O)R^{30}$, $OC(=O)NHR^{29}$, $O-Si(R^{29})_4$, O-tetrahydropyranyl, etylenoksid, $NR^{29}C(=O)R^{30}$,
5 $NR^{29}CO_2R^{30}$, $NR^{29}C(=O)NR^{31A}R^{31B}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{29}S(O)_2R^{30}$, $S(O)_yR^{18}$, CO_2R^{30} , $C(=O)NR^{31A}R^{31B}$, $C(=O)R^{30}$, $(CH_2)_pOR^{30}$, $CH=NNR^{31A}R^{31B}$, $CH=NOR^{30}$, $CH=NR^{30}$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{31A}R^{31B}$, $P(=O)(OR^{30})_2$ og et monosakkarid hvor hver hydroksylgruppe i monosakkaridet uafhængig er enten usubstitueret eller er substitueret med H, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkylkarbonyloksy eller C_{1-8} alkoksy, hvor nevnte heteroatomer er
10 valgt fra O, N og S;
 R^{11} er valgt fra H og eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper;
 R^{12} er valgt fra eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl og eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper
15 og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{13} er uafhængig valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{14A} og R^{14B} er hver uafhængig valgt fra H, eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, eventuelt
20 substitueret C_{6-12} aryl og eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{15} er uafhængig valgt fra eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -
25 grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{16A} og R^{16B} er hver uafhængig valgt fra H og eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl eller sammen med nitrogenet som de er bundet til danner eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
30 R^{17} er valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

- R^{18} er valgt fra H, eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, eventuelt substitueret cyklo- C_{3-10} -alkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
- 5 R^{19} er valgt fra CN og triazol;
- R^{20} er valgt fra H, eventuelt substitueret C_{1-8} alkyl, eventuelt substitueret C_{2-8} alkenyl, eventuelt substitueret C_{2-8} alkynyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret C_{6-16} -aryl- C_{1-8} -alkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, eventuelt substitueret cyklo- C_{3-10} -alkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
- 10 R^{21} er valgt fra eventuelt substitueret C_{6-12} aryl og eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
- R^{22} er eventuelt substitueret C_5 - C_{10} alkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre
- 15 R^{10} -grupper;
- R^{23} er valgt fra eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} - grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
- 20 R^{24} er valgt fra eventuelt substitueret C_{2-8} alkenyl, eventuelt substitueret C_{2-8} alkynyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, OR^{20} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{18})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$ og $C(=O)R^{18}$,
- 25 hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
- R^{25} er valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, OR^{20} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{17})_2$,
- 30 $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$ og $C(=O)R^{18}$, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;

- R^{26} er valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl, OR^{11} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{18})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$,
 5 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$ og $C(=O)R^{18}$, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{27} er valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, CN , $C(R^{12})=NOR^{18}$ og $C(=O)N(R^{18})_2$, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper;
 10 R^{29} er H eller C_{1-8} alkyl;
 R^{30} er H, C_{1-8} alkyl, C_{6-12} aryl, C_{6-16} -aryl- C_{1-8} -alkyl, hetero- C_{5-10} -aryl, C_{3-10} cykloalkyl eller hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 R^{31A} og R^{31B} er hver uafhængig valgt fra H, C_{1-8} alkyl og C_{6-16} -aryl- C_{1-8} -alkyl eller sammen med nitrogenet som de er bundet til danner en hetero- C_{3-10} -cykloalkyl;
 15 R^{32} er eventuelt substitueret C_{6-12} aryl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper;
 R^{33} er valgt fra eventuelt substitueret C_{3-10} cykloalkyl, eventuelt substitueret hetero- C_{5-10} -aryl og eventuelt substitueret hetero- C_{3-10} -cykloalkyl, hvor nevnte eventuelle substituent er én til tre R^{10} -grupper og hvor nevnte heteroatomer er valgt fra O, N og S;
 20 p er uafhængig valgt fra 1, 2, 3 og 4;
 x er 0 eller 1;
 y er uafhængig valgt fra 0, 1 og 2;
 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 2. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor ring B er fenylene.
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor ring B er



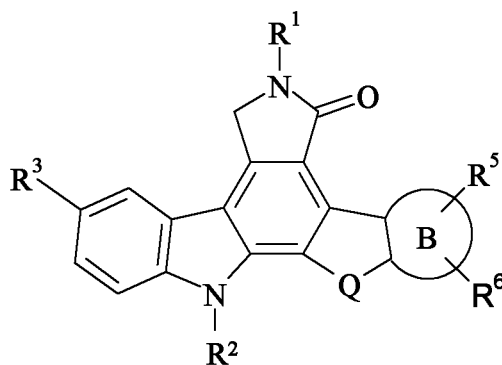
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor ring B er



5

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er H, eller usubstitueret C_{1-8} alkyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1



III

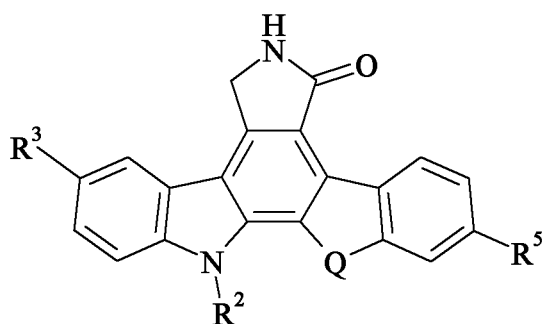
10

eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor ring B er fenylen eller pyrazolylen og R^1 er H eller usubstitueret C_{1-8} alkyl.

15

7. Forbindelse ifølge krav 6 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har en struktur med formel IV:

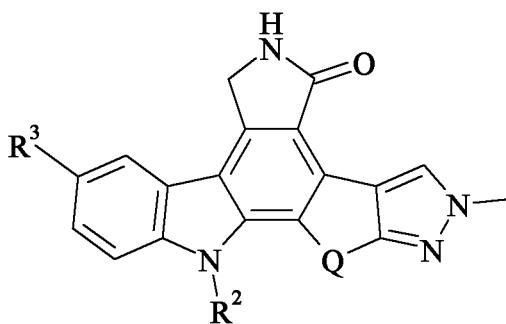
150



IV

8. Forbindelse ifølge krav 6 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har en struktur med formel V:

5

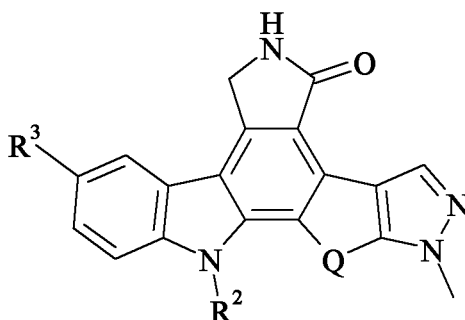


V.

9. Forbindelse ifølge krav 6 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har Formel VI:

10

151



VI.

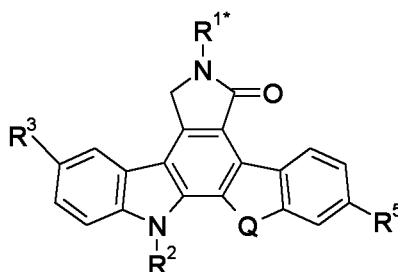
10. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er valgt fra OR^{13} , $C(=O)R^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $O-(C_{1-8} \text{ alkyl})-R^{27}$, $OCH(CO_2R^{18})_2$, $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$ og $C(=O)-(C_{1-8} \text{ alkyl})-R^{25}$.
11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 6, 7, 8 eller 9 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er $NR^{11}R^{32}$.
12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 6, 7, 8 eller 9 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er eventuelt substituert $(C_{1-8} \text{ alkyl})_x\text{-hetero-}C_{3-10}\text{-cykloalkyl}$, hvor hetero- $C_{3-10}\text{-cykloalkyl}$ ikke omfatter usubstituert N-morfolinyl, N-piperidyl eller N-tiomorfolinyl.
13. Forbindelse ifølge krav 1, 6, 7, 8 eller 9 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er $NR^{11}R^{33}$.
14. Forbindelse ifølge krav 13 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er NHR^{33} .
15. Forbindelse ifølge krav 14 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{33} er eventuelt substituert hetero- $C_{5-10}\text{-aryl}$.

16. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 6, 7, 8 eller 9 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor minst én av R^3 , R^4 , R^5 eller R^6 er $C(R^{12})=N-OR^{20}$.

5 17. Forbindelse ifølge krav 16 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{12} og R^{20} er C_{1-8} alkyl.

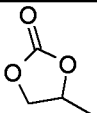
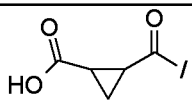
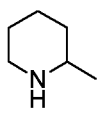
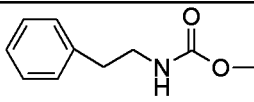
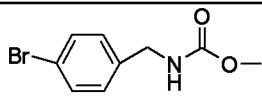
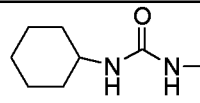
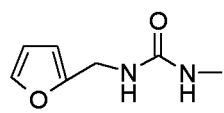
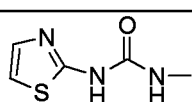
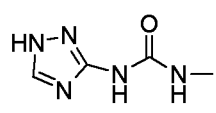
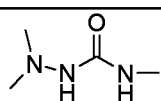
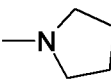
18. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til Tabell 1 som angitt nedenfor:

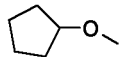
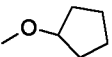
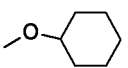
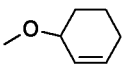
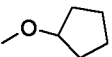
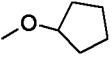
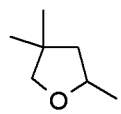
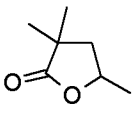
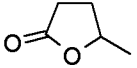
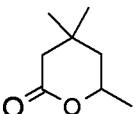
10

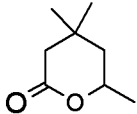
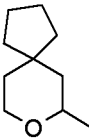
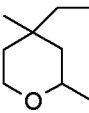
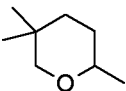


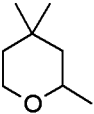
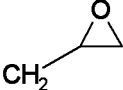
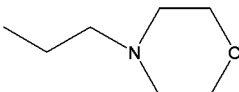
* R^1 er H hvis ikke angitt på annen måte

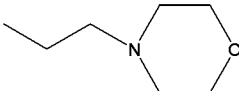
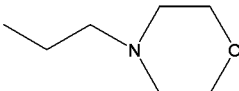
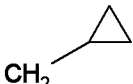
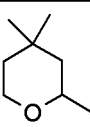
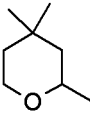
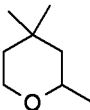
R^3	R^2	Q	R^5
	H	CH_2CH_2	OMe
	H	CH_2CH_2	 OCH ₃
	H	CH_2CH_2	OCH ₃
	H	CH_2CH_2	OCH ₃
	H	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2	OCH ₃

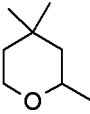
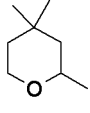
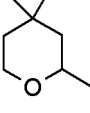
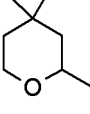
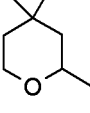
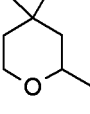
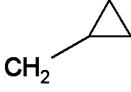
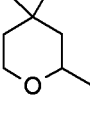
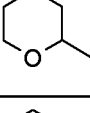
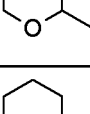
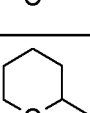
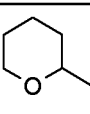
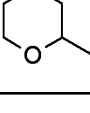
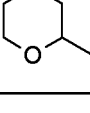
R^3	R^2	Q	R^5
$N\equiv C-N(H)CH_2-$	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2OBn	CH_2CH_2	OCH_3
	H	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH_2CH_2OH$	CH_2CH_2	OCH_3
	H	CH_2CH_2	OiPr
	H	CH_2CH_2	OiPr
	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2OBn * $R^1 = CH(p\text{-metoksyfenyl})_2$	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2OBn	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2OBn * $R^1 = CH(p\text{-metoksyfenyl})_2$	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2	OCH_3
F	H	CH_2CH_2	

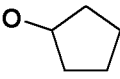
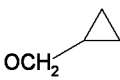
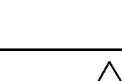
R^3	R^2	Q	R^5
	H	CH ₂ CH ₂	OiPr
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O- CH(CO ₂ Me) ₂
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH[(CH ₂) ₃ - OEt] ₂
H		CH ₂ CH ₂	
H	H	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

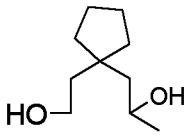
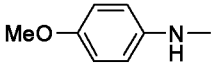
R³	R²	Q	R⁵
	Et	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
 enkel isomer (-)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
 enkel isomer (+)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

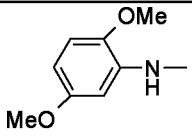
R^3	R^2	Q	R^5
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
		CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTHP	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
		CH ₂ CH ₂	OCH ₃

R^3	R^2	Q	R^5
	 *og R^1 er 	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH=CHEt$	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2OCH_3	CH_2CH_2	OCH_3
		CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_2F	CH_2CH_2	OCH_3
	$(CH_2)_3OTBS$	CH_2CH_2	OCH_3
	$(CH_2)_3OH$	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	OCH_3

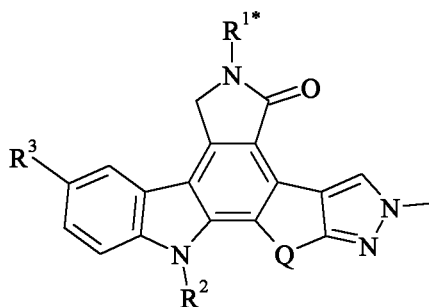
R^3	R^2	Q	R^5
	$(CH_2)_2OTBS$	CH_2CH_2	OCH_3
	$(CH_2)_2OH$	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_3	CH_2CH_2	OCH_3
		CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2C\equiv CH$	CH_2CH_2	OCH_3
	H	CH_2CH_2	OH
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OH
	H	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	O ⁿ Pr
	H	CH_2CH_2	O ⁿ Pr
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2	O ⁱ Pr

R^3	R^2	Q	R^5
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OEt
	H	CH_2CH_2	
	H	CH_2CH_2	
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2	O- $CH_2CH_2CH_2-$ CN
	H	CH_2CH_2	$O(CH_2)_3CN$
	$CH_2CH=CH_2$	CH_2CH_2	OCH_2- $CH=CH_2$
	H	CH_2CH_2	OCH_2- $CH=CH_2$
	H	CH_2CH_2	$O(CH_2)_4CN$
	$(CH_2)_4CN$	CH_2CH_2	$O(CH_2)_4CN$
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
	CH_3 * R^1 er Me	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
	CH_3	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	CH_2CH_2	O ⁱ Pr
		CH_2CH_2	O ⁱ Pr

R³	R²	Q	R⁵
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
		CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	H	CH ₂ CH ₂	OH
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	OMe
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OEt
	H	CH ₂ CH ₂	OEt
	H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

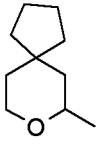
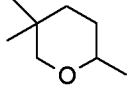
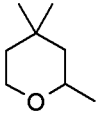
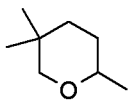
R³	R²	Q	R⁵
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

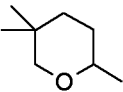
19. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til Tabell 2 som angitt nedenfor:

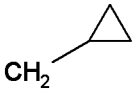
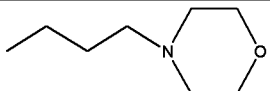


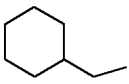
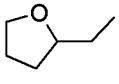
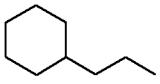
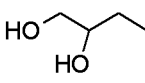
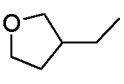
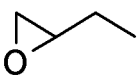
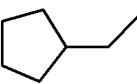
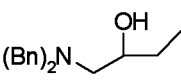
5

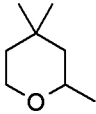
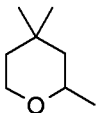
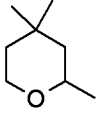
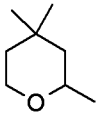
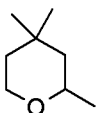
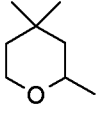
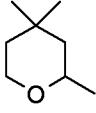
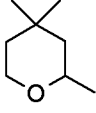
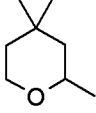
*R¹ er H hvis ikke på annen måte angitt

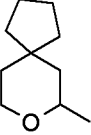
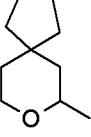
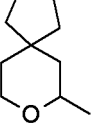
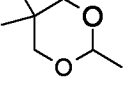
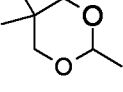
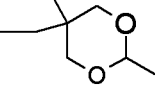
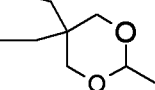
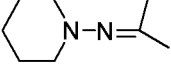
R³	R²	Q
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

R^3	R^2	Q
	$(CH_2)_3CN$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	$(CH_2)_3OH$	CH_2CH_2
	$CH_2CH=CH_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_2OEt	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2C\equiv CH$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2NEt_2$	CH_2CH_2

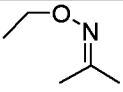
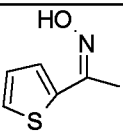
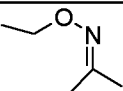
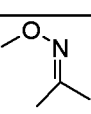
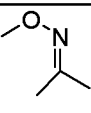
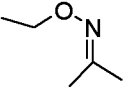
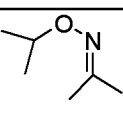
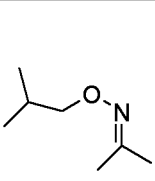
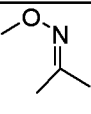
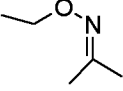
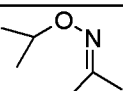
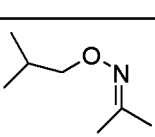
R³	R²	Q
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ - N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
 enkel isomer	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
 enkel isomer	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
 enkel isomer	iPr	CH ₂ CH ₂
 enkel isomer	iPr	CH ₂ CH ₂

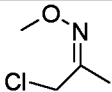
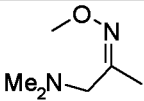
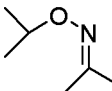
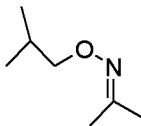
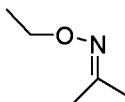
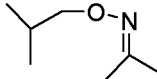
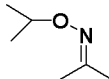
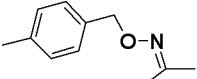
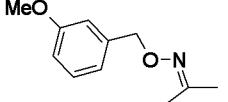
R^3	R^2	Q
 enkel isomer		CH_2CH_2
 enkel isomer		CH_2CH_2
	$CH_2CH=CMe_2$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	CH_2CH_2SEt	CH_2CH_2
	H $*R^1$ er $C(=O)CH_3$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2

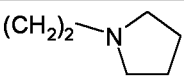
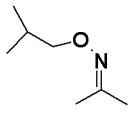
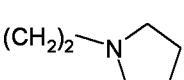
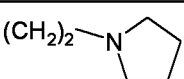
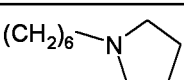
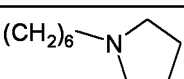
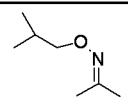
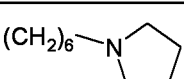
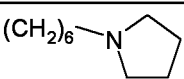
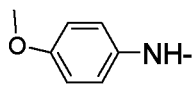
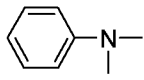
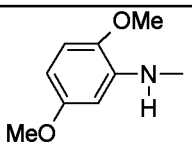
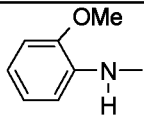
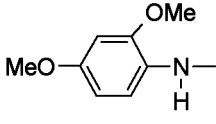
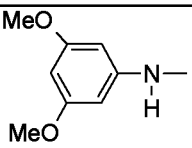
R^3	R^2	Q
 enkel isomer	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
 enkel isomer	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH=CH_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2F$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_2F$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3CN$	CH_2CH_2
	H * R^1 er $C(=O)CH_3$	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H * R^1 er $C(=O)CH_3$	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
$CH_3ON=C(CH_3)_2$	H	CH_2CH_2
$tBuON=C(CH_3)_2$	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
$EtON=C(CH_3)_2$	H	CH_2CH_2
$Me_2HCCH_2ON=C(CH_3)_2$	H	CH_2CH_2

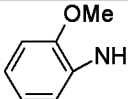
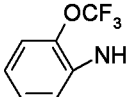
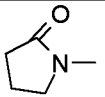
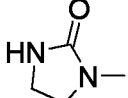
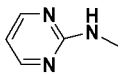
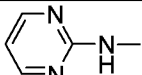
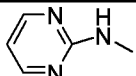
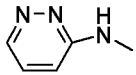
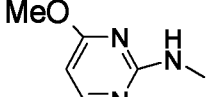
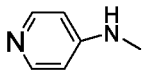
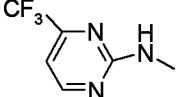
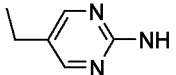
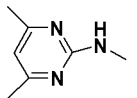
R³	R²	Q
<chem>CH2=CHCH2ON=C(C)C</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>HON=C(C)C</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)C(=C)NOCC</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)C(=C)NOCC(C)C</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>CH3SO2NH-N=C(C)C</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>CCOC(=N)C(C)C</chem>	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>COC(=N)C(C)C</chem>	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)OC(=N)C(C)C</chem>	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)COC(=N)C(C)C</chem>	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>C1CCN(C1)N=C(C)C</chem>	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)C(=C)NOC</chem>	H	CH ₂ CH ₂
<chem>COC(=N)C(C)C</chem>	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)COC(=N)C(C)C</chem>	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
<chem>CC(C)OC(=N)C(C)C</chem>	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

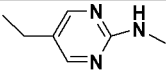
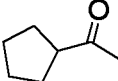
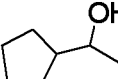
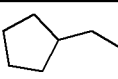
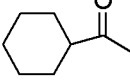
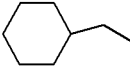
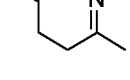
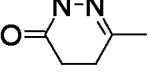
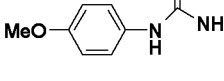
R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2

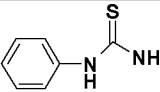
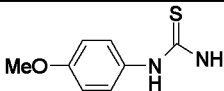
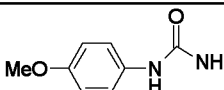
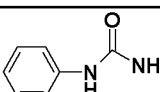
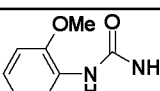
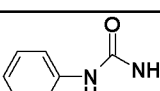
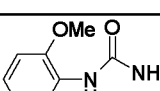
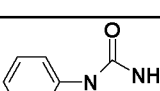
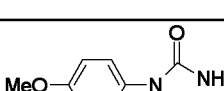
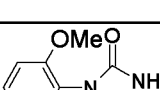
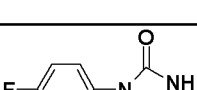
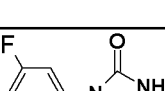
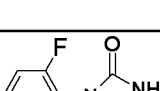
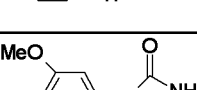
R^3	R^2	Q
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2NMe_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2NMe_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2NMe_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$(CH_2)_2N$ 	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

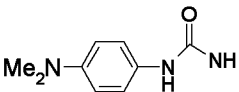
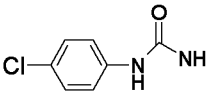
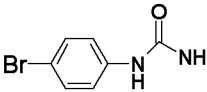
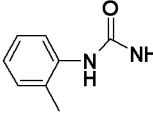
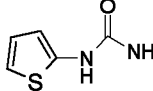
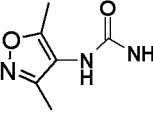
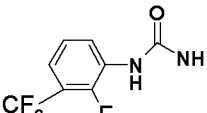
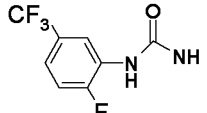
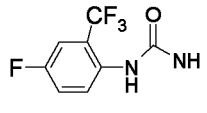
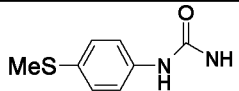
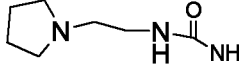
R³	R²	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

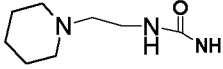
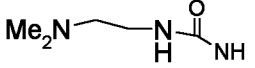
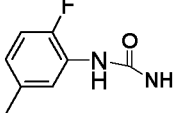
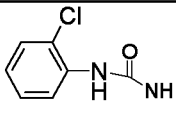
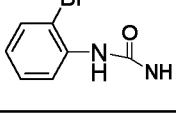
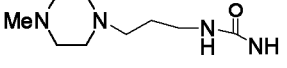
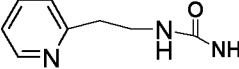
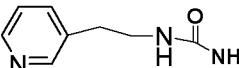
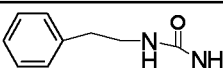
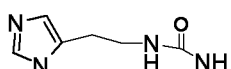
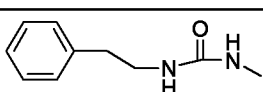
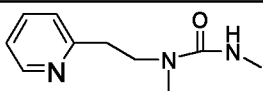
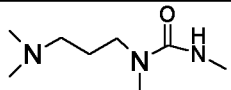
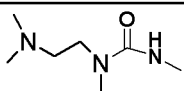
R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

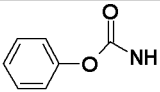
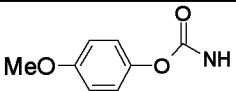
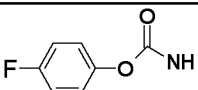
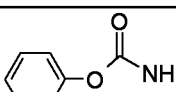
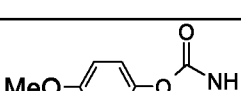
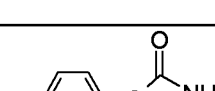
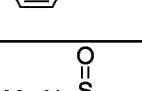
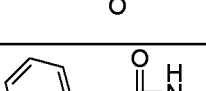
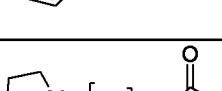
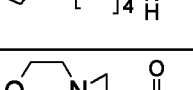
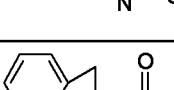
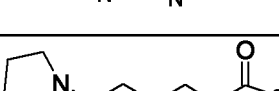
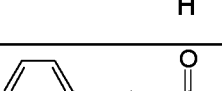
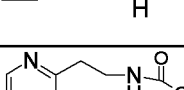
R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

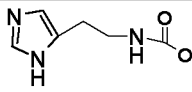
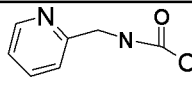
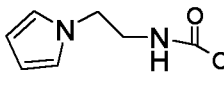
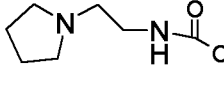
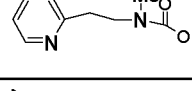
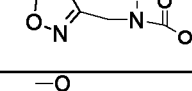
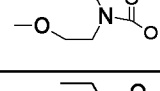
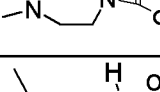
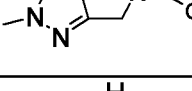
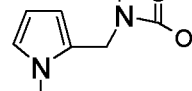
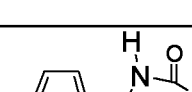
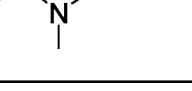
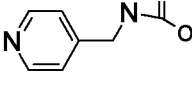
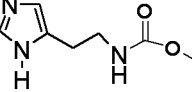
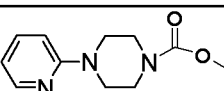
R^3	R^2	Q
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

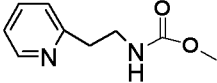
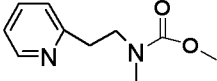
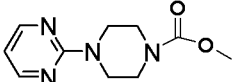
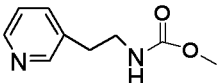
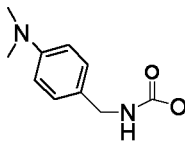
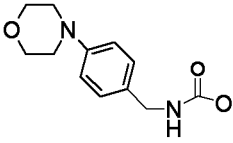
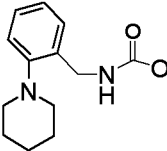
R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

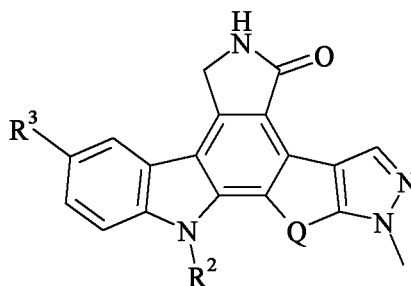
R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

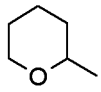
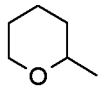
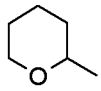
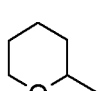
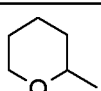
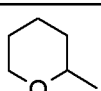
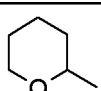
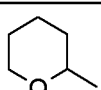
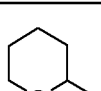
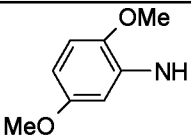
R³	R²	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

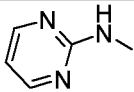
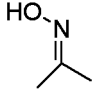
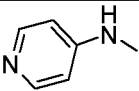
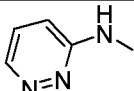
R³	R²	Q
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

20. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til Tabell 3 som angitt nedenfor:

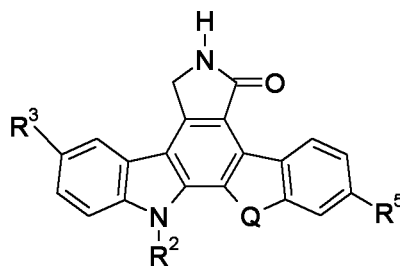
5

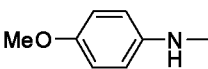


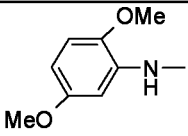
R^3	R^2	Q
	H	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2

21. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt
 5 derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til den følgende tabell:

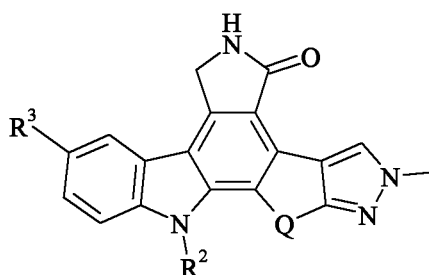


R³	R²	Q	R⁵
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OCH_3

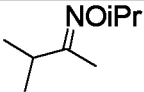
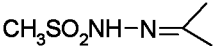
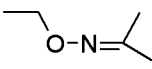
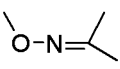
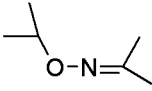
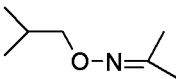
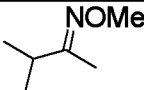
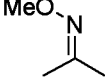
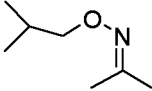
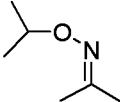
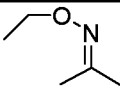
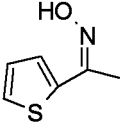
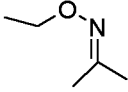
R³	R²	Q	R⁵
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

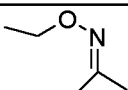
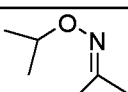
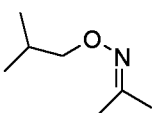
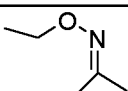
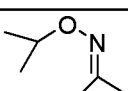
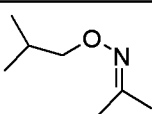
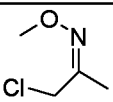
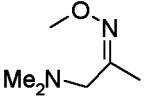
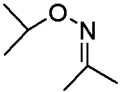
22. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til den følgende tabell:

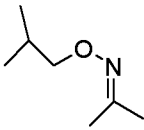
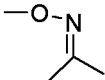
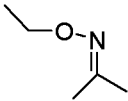
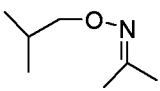
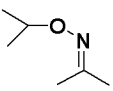
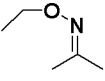
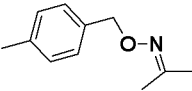
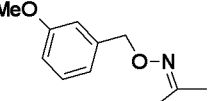
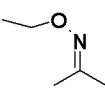
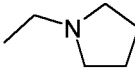
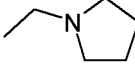
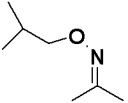
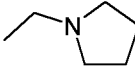
5

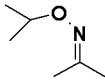
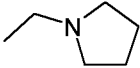
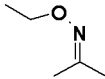
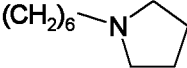
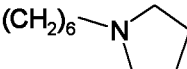
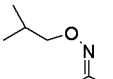
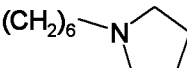
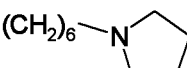
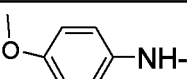
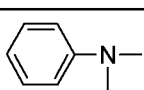
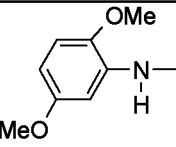
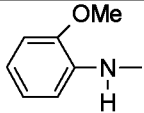
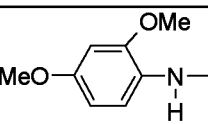
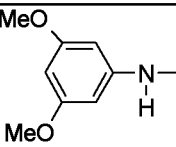


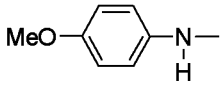
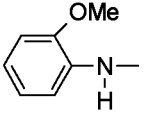
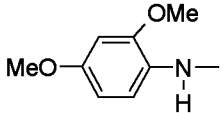
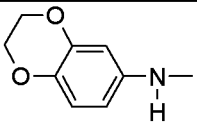
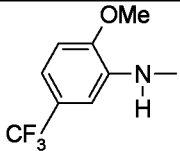
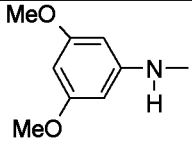
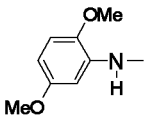
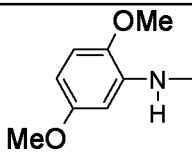
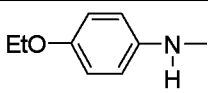
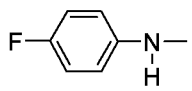
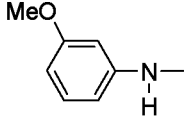
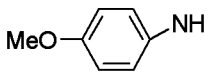
R³	R²	Q
CH ₃ ON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
tBuON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
EtON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
Me ₂ HCCH ₂ ON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
CH ₂ =CHCH ₂ ON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
HON $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	H	CH ₂ CH ₂
 NOEt	H	CH ₂ CH ₂

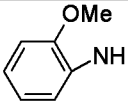
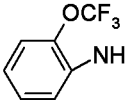
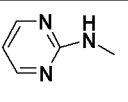
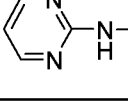
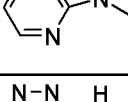
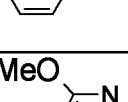
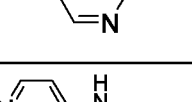
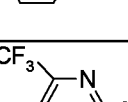
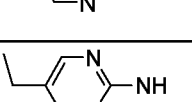
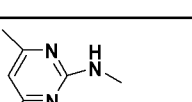
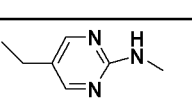
R³	R²	Q
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	<chem>CH2CH2CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH2NMe2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
	<chem>CH2CH(CH3)2</chem>	<chem>CH2CH2</chem>
		<chem>CH2CH2</chem>
		<chem>CH2CH2</chem>
		<chem>CH2CH2</chem>

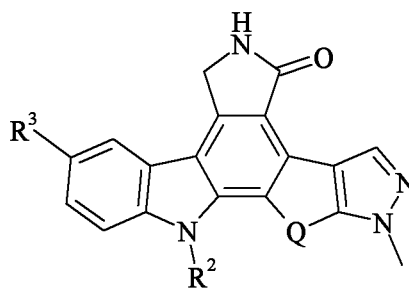
R³	R²	Q
		CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2

23. Forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor forbindelsen er valgt i henhold til den følgende tabell:

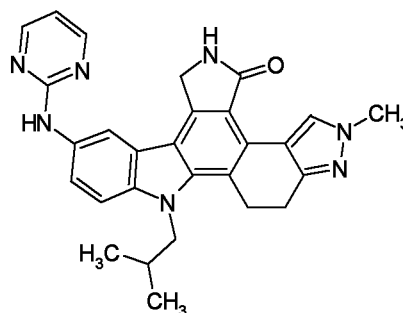
191



R³	R²	Q
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

5

24. Forbindelse ifølge krav 1 hvor forbindelsen er



eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav.

25. Farmasøytisk aksepterbart salt av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene
5 1-24, hvor saltet er avledet fra en uorganisk eller en organisk syre.
26. Farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 25, hvor den uorganiske syren er valgt fra gruppen bestående av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.
- 10 27. Farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 25, hvor den organiske syren er valgt fra gruppen bestående av eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, 15 fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre og isetionsyre.
28. Farmasøytisk aksepterbart salt av forbindelsen ifølge krav 24, hvor saltet er avledet fra en uorganisk eller en organisk syre.
- 20 29. Farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 28, hvor den uorganiske syren er valgt fra gruppen bestående av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.
- 25 30. Farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 28, hvor den organiske syren er valgt fra gruppen bestående av eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre og isetionsyre.

31. Farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 24, 28 eller 30, hvor det farmasøytisk aksepterbare salt er et toluensulfonsyresalt.
- 5 32. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge krav 1 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav, og minst ett farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.
- 10 33. Farmasøytisk preparat ifølge krav 32, omfattende en forbindelse ifølge krav 24 eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav.
34. Farmasøytisk preparat ifølge krav 33, omfattende et farmasøytisk aksepterbart salt av forbindelsen ifølge krav 24.
- 15 35. Farmasøytisk preparat ifølge krav 34, hvor det farmasøytisk aksepterbare saltet er avledet fra en uorganisk eller en organisk syre.
- 20 36. Farmasøytisk preparat ifølge krav 34, hvor den uorganiske syren er valgt fra gruppen bestående av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.
- 25 37. Farmasøytisk preparat ifølge krav 35, hvor den organiske syren er valgt fra gruppen bestående av eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinisyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre og isetionsyre.
- 30 38. Farmasøytisk preparat ifølge krav 37, hvor det farmasøytisk aksepterbare salt er et toluensulfonsyresalt.
39. Forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt derav ifølge hvilket som helst av kravene 1-31 for anvendelse i terapi.

40. Anvendelse av en forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-31 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en prostata-lidelse.
- 5 41. Anvendelse ifølge krav 40, hvor prostata-lidelsen er prostatakreft eller godartet prostata hyperplasi.
42. Anvendelse av en forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-31 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for
- 10 43. Anvendelse ifølge krav 42 hvor den angiogene lidelse er valgt fra gruppen bestående av kreft med faste tumorer, hematologiske tumorer, makuladegenerasjon, retinopati ved prematuritet, diabetisk retinopati, revmatoid artritt, psoriasis, endometriose og restenose.
- 15 44. Anvendelse av en forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt ifølge hvilket som helst av kravene 1-31 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en patologisk lidelse.
- 20 45. Anvendelse ifølge krav 44 hvor den patologiske lidelse er valgt fra gruppen bestående av neoplasi, kronisk artritt, pulmonal fibrose, myelofibrose, unormal sårheling og aterosklerose.
- 25 46. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-31 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av multippelt myelom eller leukemi.
- 30 47. Anvendelse ifølge krav 46 hvor leukemien er akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfocytisk leukemi eller kronisk lymfocytisk leukemi.

48. Anvendelse av en forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 24 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av kreft med faste tumorer.
- 5 49. Anvendelse av en forbindelse eller en stereoisomer eller farmasøytisk aksepterbart salt ifølge krav 24 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en hematologisk tumor.