



(12) PATENT

(11) 341725

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 285/12 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20072558	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.10.18 PCT/US2005/037305
(22)	Inng.dag	2007.05.18	(85)	Videreføringsdag	2007.05.18
(24)	Løpedag	2005.10.18	(30)	Prioritet	2004.10.19, US, 60/620,048 2005.10.17, US, 11/252,232
(41)	Alm.tilgj	2007.07.18			
(45)	Meddelt	2018.01.08			
(73)	Innehaver	Array Biopharma Inc, 3200 Walnut Street, US-CO80301 BOULDER, USA			
(72)	Oppfinner	Eli M Wallace, P O Box 1727, US-CO80540 LYONS, USA Qian Zhao, 3919 South Torrey's Peak Drive, US-CO80027 SUPERIOR, USA Joseph P Lyssikatos, 1720 Eldorado Circle, US-CO80027 SUPERIOR, USA Jeremy Hans, 4654 White Rock Circle, No. 6, US-CO80301 BOULDER, USA Tom Aicher, 3070 North Torrey's Peak Drive, US-CO80027 SUPERIOR, USA Ellen Laird, 2435 Mallard Circle, US-CO80504 LONGMONT, USA John Robinson, 10494 Ouray Street, US-CO80022 COMMERCE CITY, USA Shelley Allen, 4033 South County Road No. 29, US-CO80537 LOVELAND, USA			
(74)	Fullmektig	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Mitotiske kinesininhibitorer og anvendelse derav som et medikament, eller for fremstilling av et medikament for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et menneske eller dyr			
(56)	Anførte publikasjoner	Szczepankiewicz B. et al "New Antimitotic Agents with Activity in Multi-Drug-Resistant Cell Lines and in Vivo Efficacy in Murine Tumor Models", J. Med. Chem., 2001, 44 (25), s. 4416–4430 DOI: 10.1021/jm010231w , EP 1454903 A1, WO 00/42029 A1			
(57)	Sammendrag				

Denne oppfinnelsen vedrører inhibitorer av mitotiske kinesiner, særlig KSP, og fremgangsmåter for fremstilling av disse inhibitorene. Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske preparater som omfatter inhibitorene ifølge oppfinnelsen, og fremgangsmåter for anvendelse av inhibitorene og de farmasøytiske preparatene ved behandlingen og profylaksen av forskjellige forstyrrelser.

Oppfinnelsens område

Denne oppfinnelsen vedrører nye inhibitorer av mitotiske kinesiner, særlig det mitotiske kinesin KSP, og medikamenter som inneholder inhibitorene. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er anvendbare til behandlingen av sykdommer som kan behandles ved å
5 hemme mitose, inkludert cellulære proliferative sykdommer, f.eks. kreft, hyperplasier, restenose, hjerte-hypertrofi, immunforstyrrelser, soppinfeksjoner og betennelser.

Beskrivelse av teknikkens stand

Blant de terapeutiske midlene som brukes til å behandle kreft, er taxanene og
10 vinkaalkaloidene, som virker som mikrotubuli. Mikrotubuli er de primære struktur-elementene i den mitotiske spindel, som er ansvarlig for fordeling av replikakopier av genomet til hver av de to dattercellene som fås fra celledeling. Det antas at ødeleggelse av mitotisk spindel ved hjelp av disse legemidlene resulterer i hemming av kreftcelledeling og induksjon av kreftcelledød. Mikrotubuli danner imidlertid andre typer cellestrukturer,
15 inkludert spor for intracellulær transport i nerveprosesser. Ettersom slike legemidler som taxaner og vinkaalkaloider ikke spesifikt retter seg mot mitotiske spindler, har de bivirkninger som begrenser deres egnethet.

Forbedringer i spesifisiteten til midler som brukes til å behandle kreft, er av betydelig interesse, særlig på grunn av de forbedrede terapeutiske fordeler som ville bli
20 realisert dersom bivirkningene forbundet med administrering av disse midlene kunne reduseres. Tradisjonelt har dramatiske forbedringer ved behandlingen av kreft vært forbundet med identifikasjon av terapeutiske midler som virker gjennom nye mekanismer. Eksempler omfatter ikke bare taxanene, men også kamptotecinklassen av topoisomerase I-inhibitorer. Fra begge disse perspektivene er mitotiske kinesiner attraktive mål for nye
25 antikreftmidler.

Mitotiske kinesiner er enzymer hovedsakelig for sammenstilling og funksjon av den mitotiske spindelen, men er ikke vanligvis en del av andre mikrotubulistrukturer, slik som nerveprosesser. Mitotiske kinesiner spiller vesentlige roller under alle mitosefaser. Disse enzymene er "molekylære motorer" som omdanner energi frigjort ved hydrolyse av ATP til
30 mekanisk kraft som driver retningsbevegelsen av cellulære laster langs mikrotubuli. Det katalytiske domenet som er tilstrekkelig for denne oppgaven, er en kompakt struktur av ca. 340 aminosyrer. Under mitose organiserer kinesiner mikrotubuli til den bipolare struktur som er den mitotiske spindel. Kinesiner formidler bevegelse av kromosomer langs spindel-mikrotubuli, samt strukturendringer i den mitotiske spindel forbundet med bestemte mitose-
35 faser. Eksperimentell forstyrrelse av mitotisk kinesinfunksjon forårsaker misdannelse eller dysfunksjon av den mitotiske spindel, noe som ofte resulterer i cellyklusstans og celledød.

Blant de identifiserte mitotiske kinesiner er kinesinspindelprotein (KSP). KSP tilhører en utviklingsmessig bevart kinesinunderfamilie av pluss-ende rettede mikrotubuli-motorer som samles i bipolare homotetramerer bestående av antiparallelle homodimerer.

Under mitose forbinder KSP seg med mikrotubuli i den mitotiske spindel. Mikroinjeksjon av antistoffer rettet mot KSP i menneskeceller forhindrer spindelpolseparasjon under prometafase, noe som gir opphav til monopolare spindler og forårsaker mitotisk stans og induksjon av programmert celledød. KSP og beslektede kinesiner i andre ikke-humane organismer bunter sammen antiparallelle mikrotubuli og forskyver dem i forhold til hverandre, slik at spindelpolene tvinges bort fra hverandre. KSP kan også tjene som forbindelsesledd ved anafase B-spindelforlengelse og fokusering av mikrotubuli i spindelpolen.

Humant KSP (også kalt HsEg5) er blitt beskrevet (Blangy et al., Cell, 83:1159-69 (1995); Whitehead et al., Arthritis Rheum., 39:1635-42 (1996); Galtio et al., J. Cell Biol., 135:339-414 (1996); Blangy et al., J. Bio. Chem., 272:19418-24 (1997); Blangy et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82 (1998); Whitehead og Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61 (1998); Kaiser et al., JBC, 274:18925-31 (1999); GenBank-aksesjonsnumre: X85137, NM004523 og U37426), og et fragment i KP-genet (TRIP5) er blitt beskrevet (Lee et al., Mol. Endocrinol., 9:243-54 (1995); GenBank aksjonsnummer L40372). *Xenopus*-KSP-homologer (Eg5) samt *Drosophila*-K-LP61-F/KRP130 er blitt rapportert. Småmolekylinhibitorer av KSP er nylig blitt beskrevet: Mayer et al., Science, 286:971-4 (1999); Maliga et al., Chemistry and Biology, 9:989-96 (2002); Sakowicz et al., Cancer Research, 64:3276-80 (2004); Yan et al., J. Mol. Biol. 335:547-554 (2004); Coleman et al., Expert Opin. Ther. Patents, 14(12):1659-67 (2004); Cox et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 15:2041-5 (2005); Gartner et al., ChemBioChem., 6:1173-7 (2005); Bergnes et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 5:127-45 (2005); og i PCT-patentsøknader med publikasjonsnumrene WO 00/130768, WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050064, WO 03/050122, WO 03/049527, WO 03/049679, WO 03/049678, WO 03/051854, WO 03/39460, WO 03/079973, WO 03/088903, WO 03/094839, WO 03/097053, WO 03/099211, WO 03/099286, WO 03/103575, WO 03/105855, WO 03/106426, WO 04/032840, WO 04/034879, WO 04/037171, WO 04/039774, WO 04/055008, WO 04/058148, WO 04/058700, WO 04/064741, WO 04/092147, WO 04/111023, WO 04/111024, WO 05/035512, WO 05/017190, WO 05/018547 og WO 05/019206.

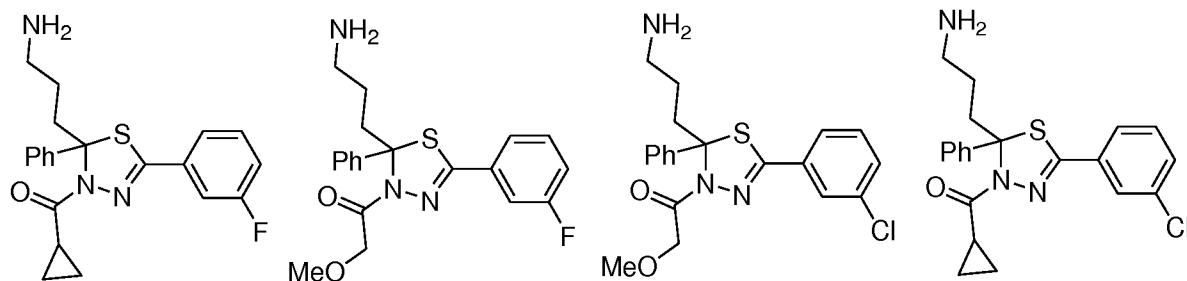
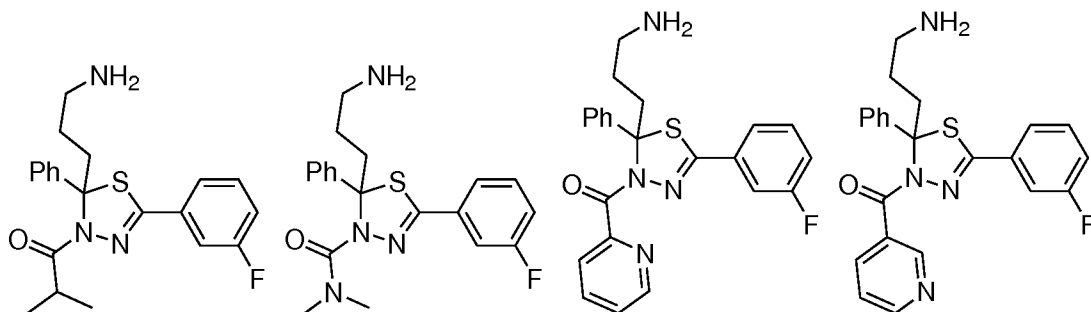
Mitotiske kinesiner er attraktive mål for oppdagelsen og utviklingen av nye mitotiske kjemoterapeutika. Det er følgelig et formål ved den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe forbindelser, fremgangsmåter og preparater som kan anvendes ved inhiberingen av det mitotiske kinesin KSP.

Oppsummering av oppfinnelsen

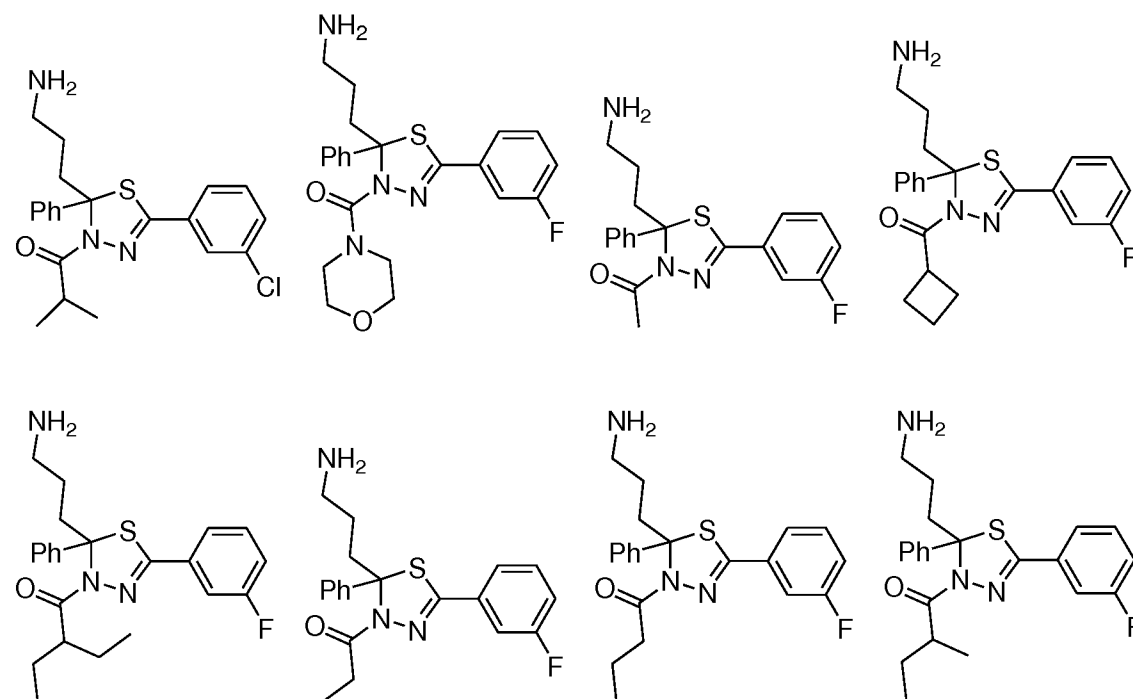
Denne oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser som er anvendbare ved behandlingen av sykdommer som kan behandles ved å hemme mitose. Særlig tilveiebringer ett aspekt av denne oppfinnelsen forbindelser og deres anvendelse til fremstilling av medikament som hemmer mitotiske kinesiner, og særlig det mitotiske kinesin KSP. Slike forbindelser har anvendbarhet som terapeutiske midler for sykdommer som kan behandles

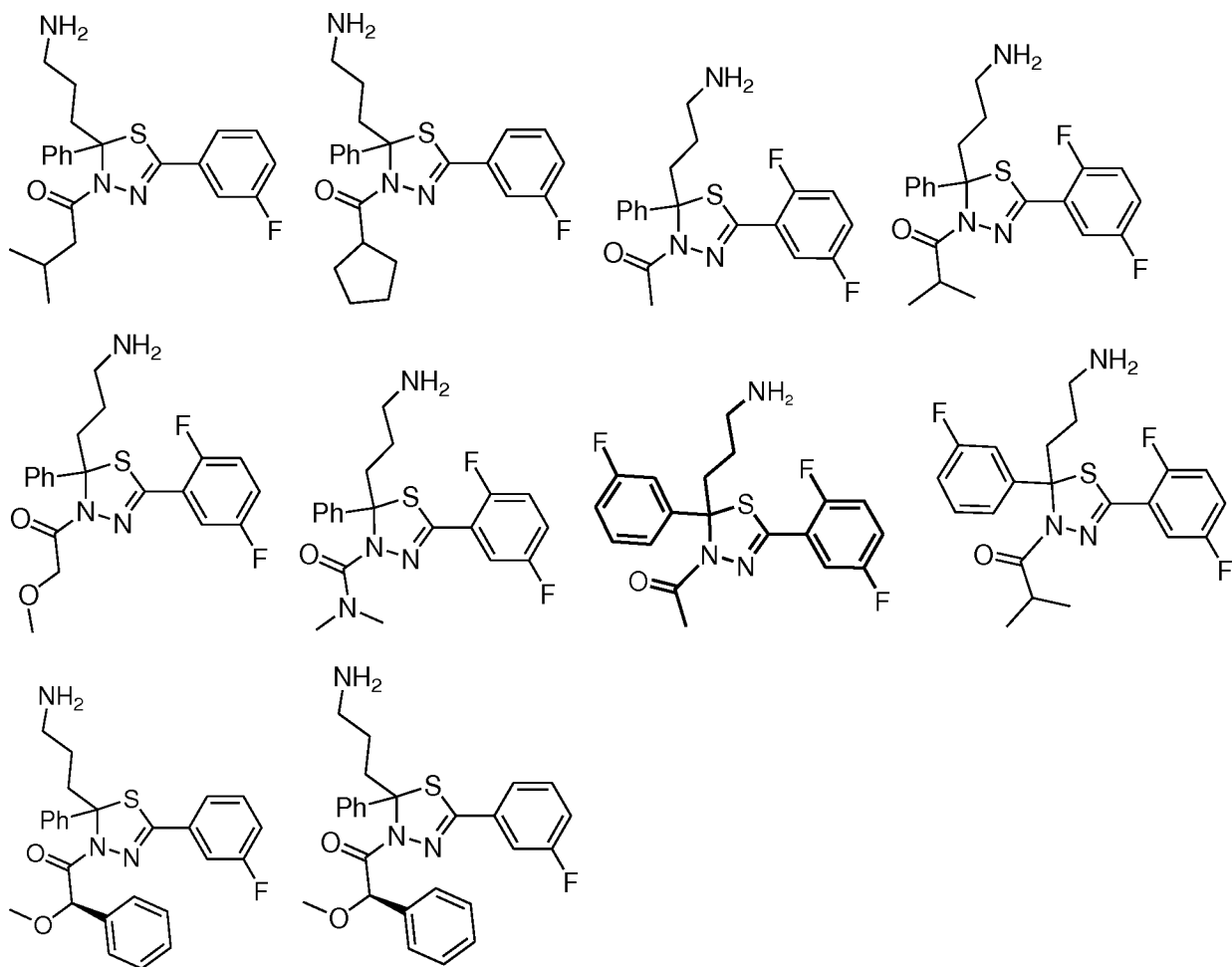
ved inhiberingen av sammenstillingen og/eller funksjonen til mikrotubulistrukturer, inkludert den mitotiske spindel. Generelt vedrører oppfinnelsen forbindelser som valgt fra forbindelsene nedenfor

5



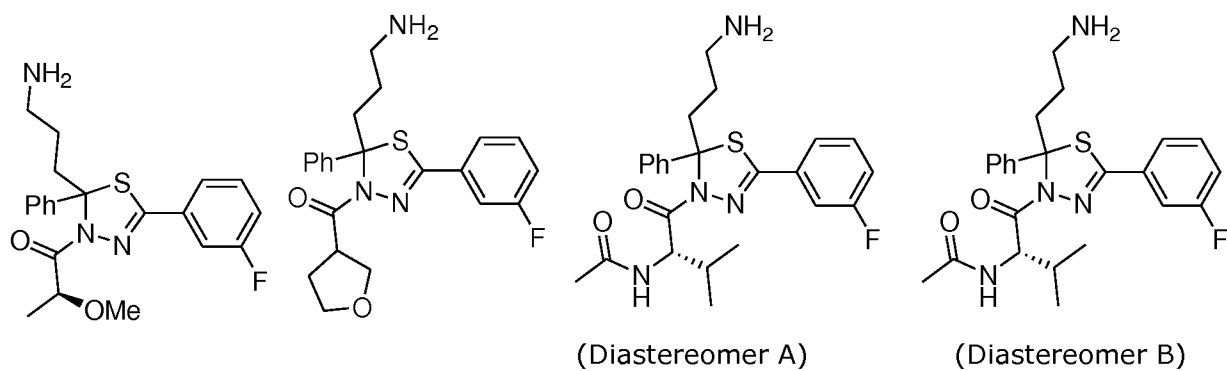
10





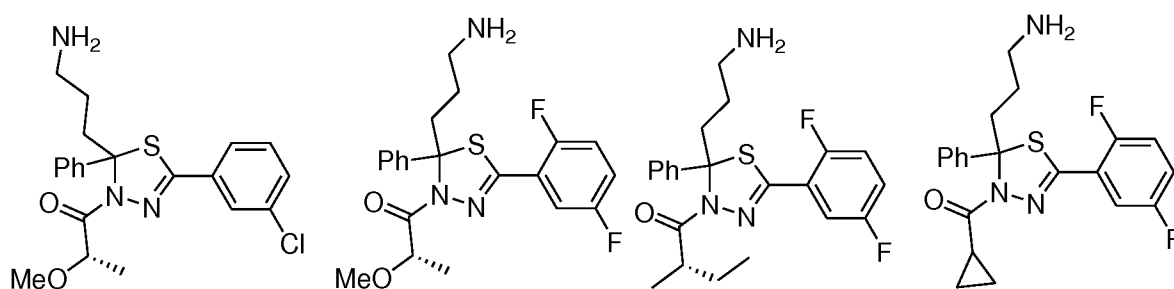
5 (Diastereomer A)

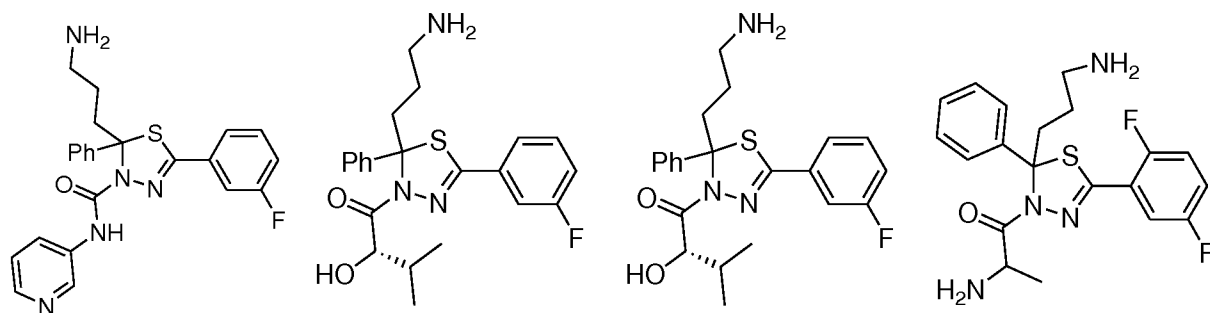
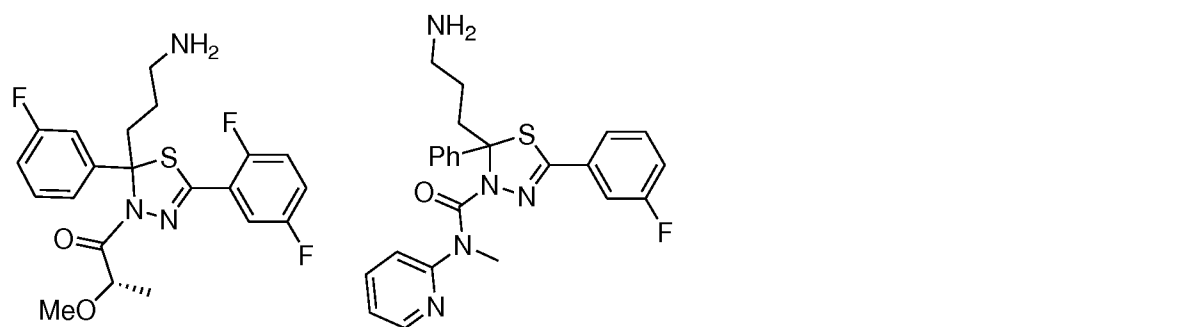
(Diastereomer B)



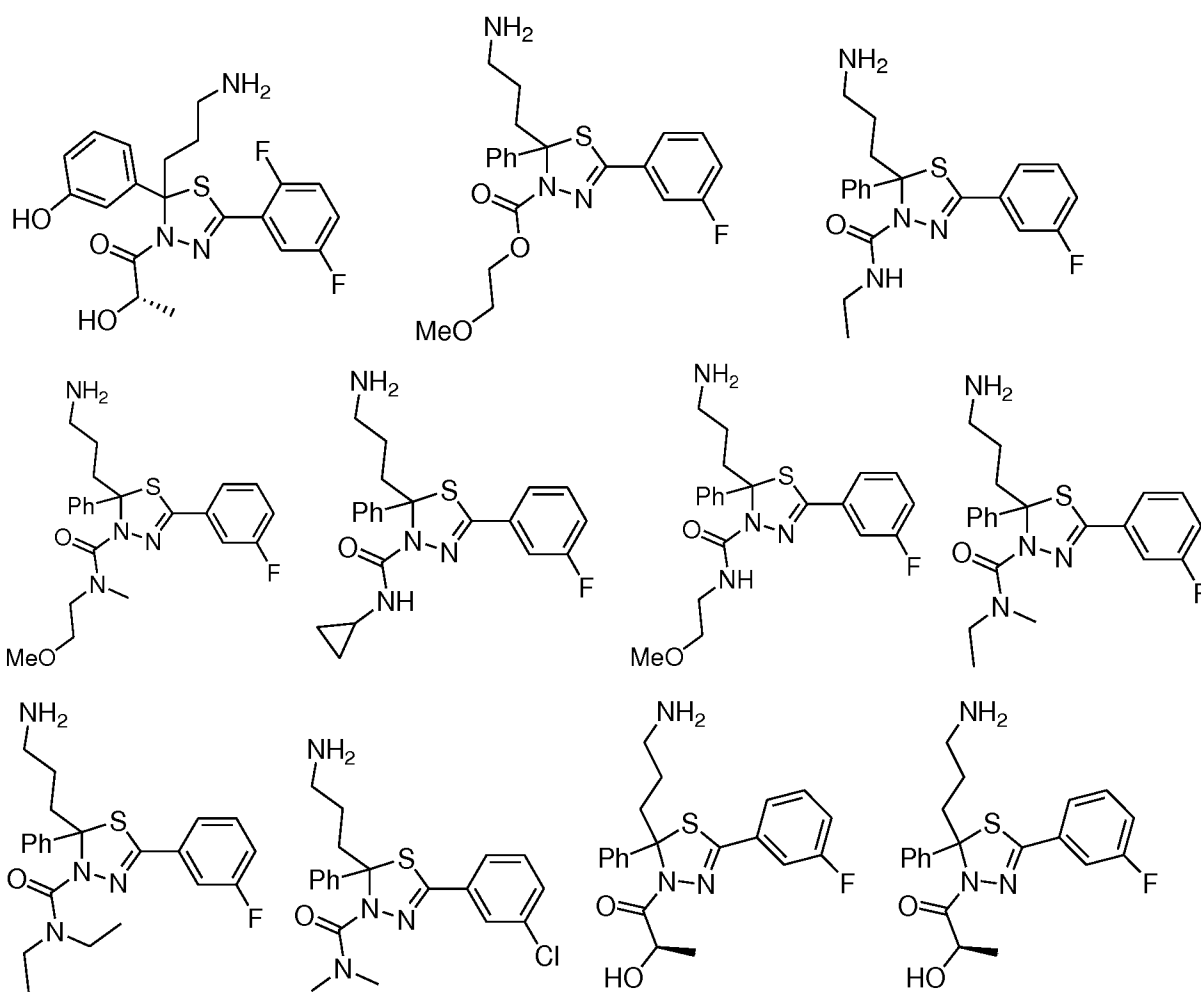
(Diastereomer A)

(Diastereomer B)

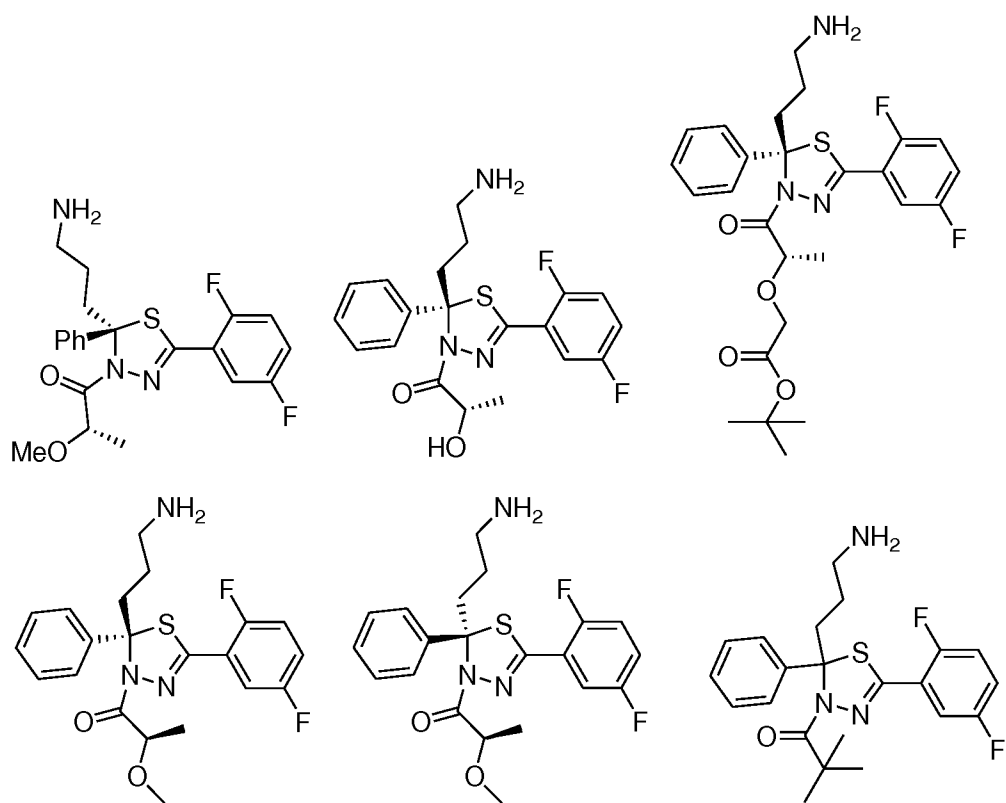
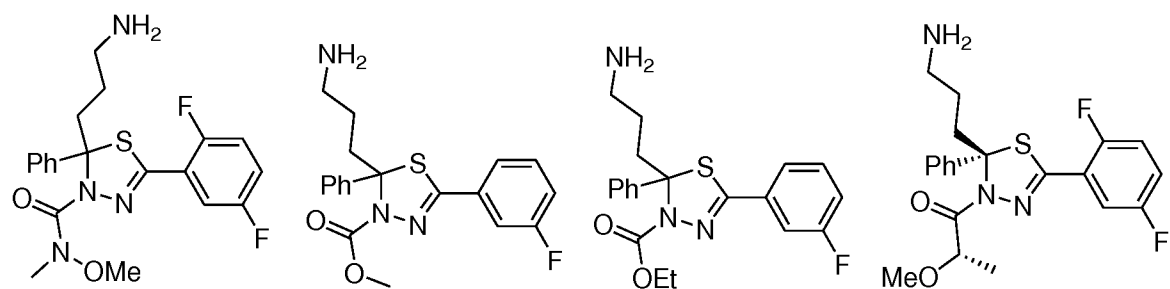
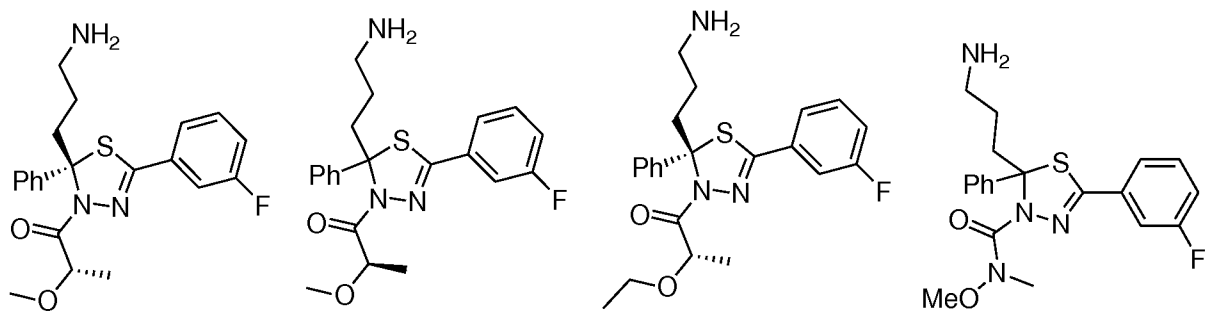


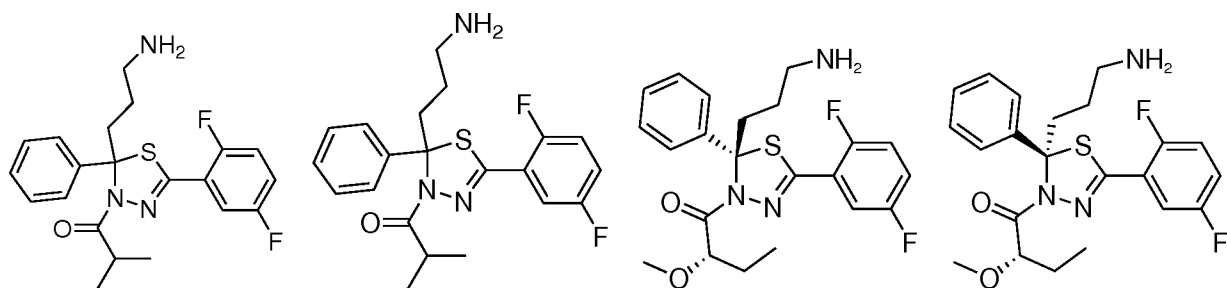


(Diastereomer A) (Diastereomer B)



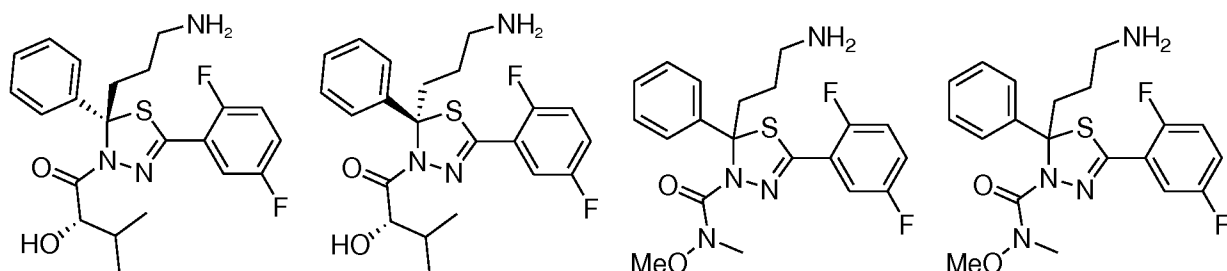
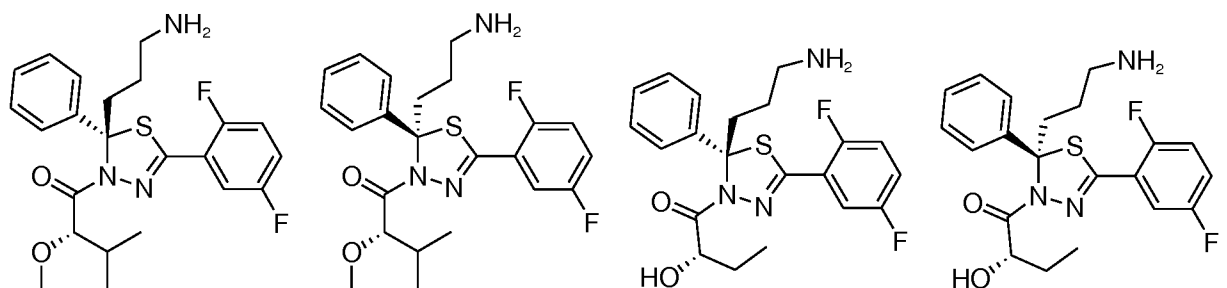
(Diastereomer A) (Diastereomer B)





(Enantiomer A)

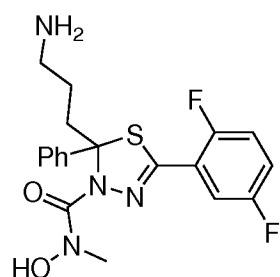
(Enantiomer B)



(Enantiomer A)

(Enantiomer B)

5



, og oppløste enantiomerer og diastereomerer derav.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formlene i krav 1 er også beskrevet.

Ved et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelser som modulerer mitotisk spindeldannelse, som omfatter forbindelser ovenfor og solvater, oppløste enantiomerer, en diastereomerer, racemiske blandinger derav som er spaltbare *in vivo*.

Ved et ytterligere aspekt omtaler beskrivelsen en fremgangsmåte for behandling av sykdommer som kan behandles ved å blokkere eller hemme mitose hos et menneske eller dyr, som omfatter å administrere til et varmblodig dyr en effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav, eller et medikament som omfatter

15

forbindelsen. Eksempler på sykdommer som kan behandles ved administrering av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen, omfatter unormale eller uønskede cellevekstforhold, slik som cellulære proliferative sykdommer, f.eks. kreft, hyperplasi, restenose, hjerte-hypertrofi, immunforstyrrelser, infeksjøs sykdom, sopp- eller andre eukaryote infeksjoner, inflammatoriske sykdommer, artritt, implantat-avvisning, inflammatorisk tarmsykdom, proliferasjon induisert etter medisinske prosedyrer, inkludert kirurgi, angioplastikk og lignende.

Ved et ytterligere aspekt er en fremgangsmåte for hemming av unormal eller uønsket cellevekst beskrevet, som omfatter å administrere til de unormale eller uønskede celler en effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav.

Ved et ytterligere aspekt omtaler denne beskrivelsen en fremgangsmåte for å tilveiebringe en mitotisk kinesininhibitoreffekt, som omfatter å administrere til et varmblodig dyr en effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav.

Oppfinnelsen vedrører også Medikamenter som omfatter en forbindelse med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav.

De oppfinneriske forbindelser kan med fordel anvendes i kombinasjon med andre kjente terapeutiske midler. Denne oppfinnelsen vedrører følgelig også medikamenter som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav, i kombinasjon med et andre terapeutisk middel.

Ved et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen som et medikament for å behandle en sykdom eller tilstand hos et pattedyr, som kan behandles ved å blokkere eller hemme mitose. For eksempel tilveiebringer denne oppfinnelsen ved bestemte aspekter anvendelsen ved behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret én eller flere forbindelser med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav, i en mengde som er effektiv når det gjelder å behandle sykdommen eller forstyrrelsen. Ved andre aspekter tilveiebringer denne oppfinnelsen anvendelsen ved behandling av en sopp- eller annen eukaryot infeksjon hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret én eller flere forbindelser med formlene i krav 1, eller et solvat, en oppløst enantiomer, en diastereomer, eller en racemisk blanding derav, i en mengde som er effektiv når det gjelder å behandle infeksjonen.

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er anvendelsen av en forbindelse med formlene i krav 1 ved fremstillingen av et medikament for behandling eller profylakse av en

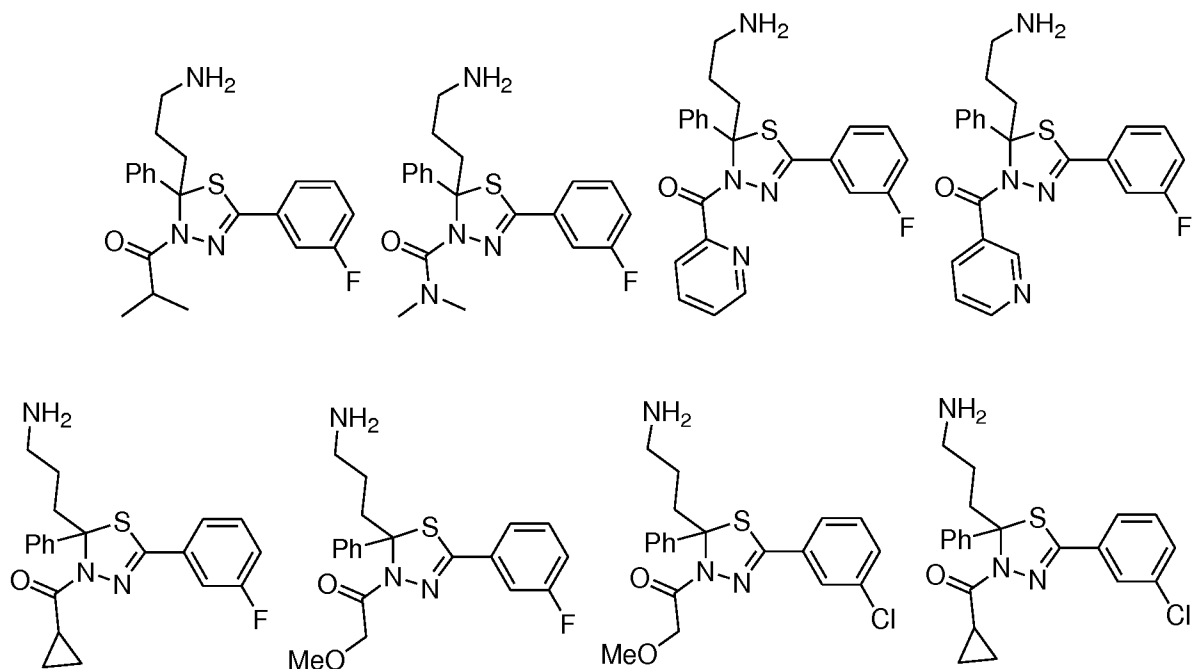
sykdom eller tilstand hos et pattedyr, som kan behandles ved å blokkere eller hemme mitose.

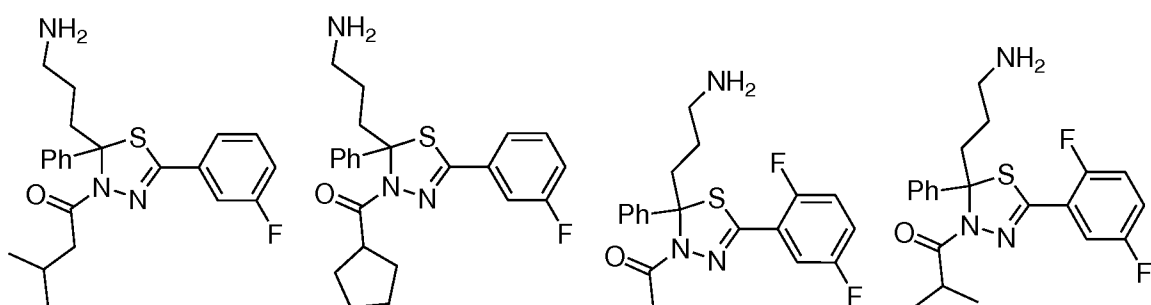
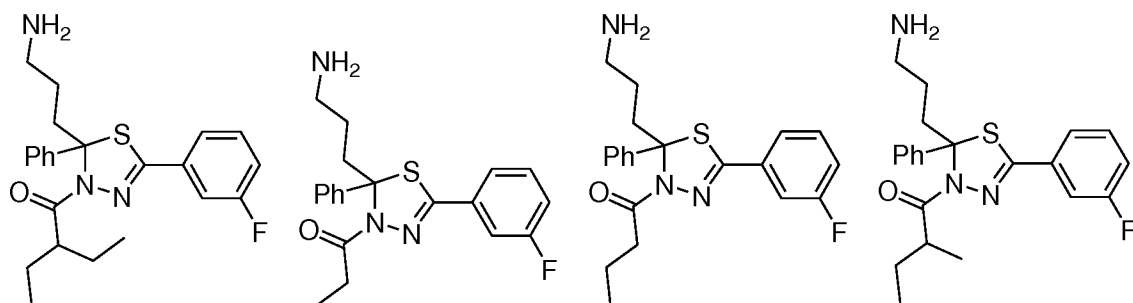
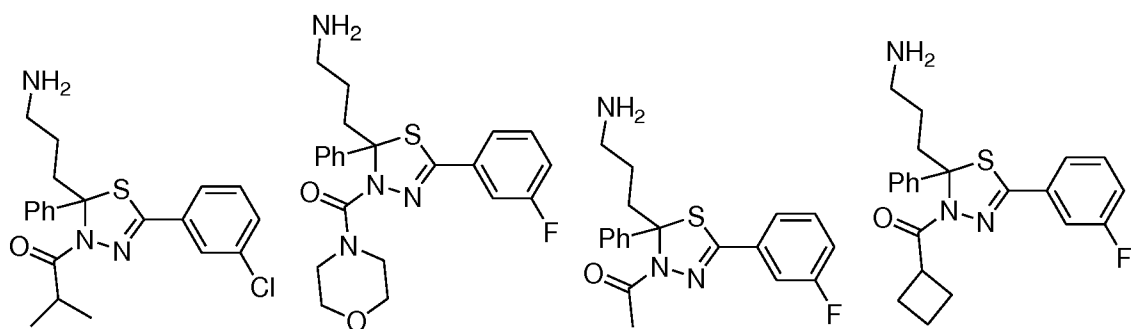
Denne beskrivelsen omtaler videre sett som omfatter én eller flere forbindelser med formlene i krav 1. Settet kan videre omfatte en andre forbindelse eller et preparat som omfatter et andre farmasøytisk middel for behandling av en sykdom som kan behandles ved å hemme mitose. Ved bestemte utførelsesformer er det andre midlet en forbindelse som har f.eks. antihyperproliferativ eller antifungal aktivitet.

Ytterligere fordeler og nye trekk ved denne oppfinnelsen vil bli fremsatt delvis i beskrivelsen som følger, og vil delvis bli åpenbare for fagfolk på området etter undersøkelse av den påfølgende beskrivelse, eller kan læres ved praktiseringen av oppfinnelsen. Fordelene ved oppfinnelsen kan realiseres og oppnås ved hjelp av hjelpemidlene, kombinasjonene, preparatene og fremgangsmåtene som er spesielt fremhevet i de ledsagende krav.

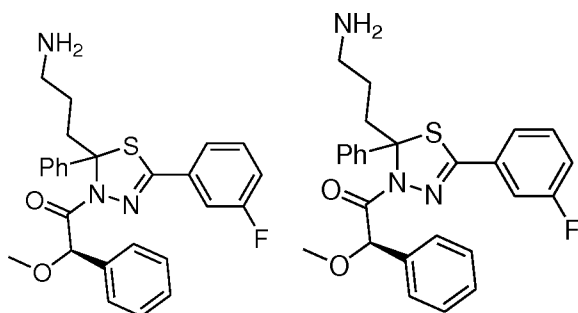
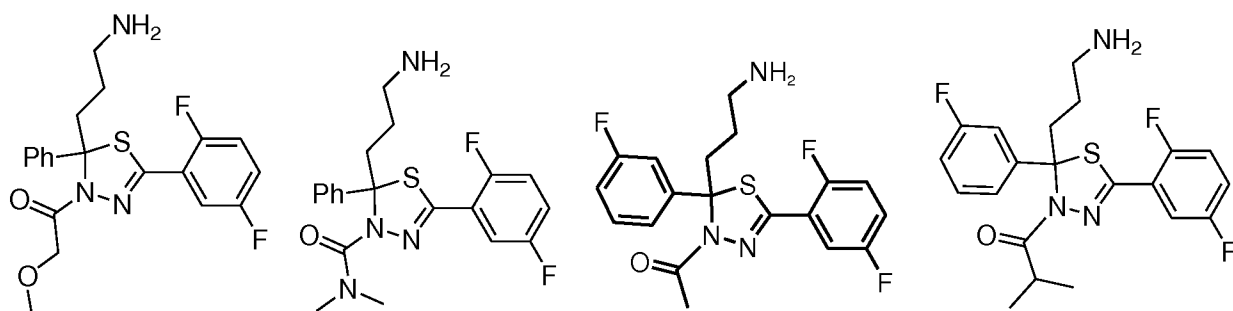
Nærmere beskrivelse av oppfinnelsen

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare til hemming av mitotiske kinesiner og mikrotubuliformidlede hendelser, slik som mitotisk spindelproduksjon. Slike forbindelser har anvendbarhet som terapeutiske midler for sykdommer som kan behandles ved hemmingen av mitose. Generelt vedrører oppfinnelsen forbindelser som valgt fra forbindelsene nedenfor



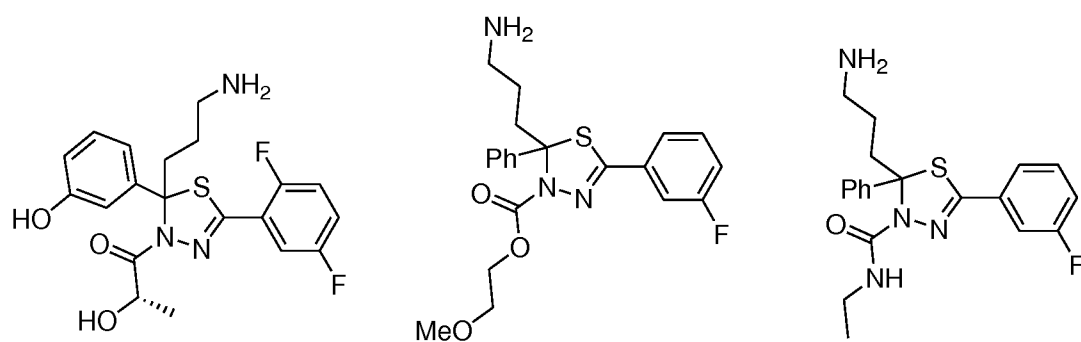
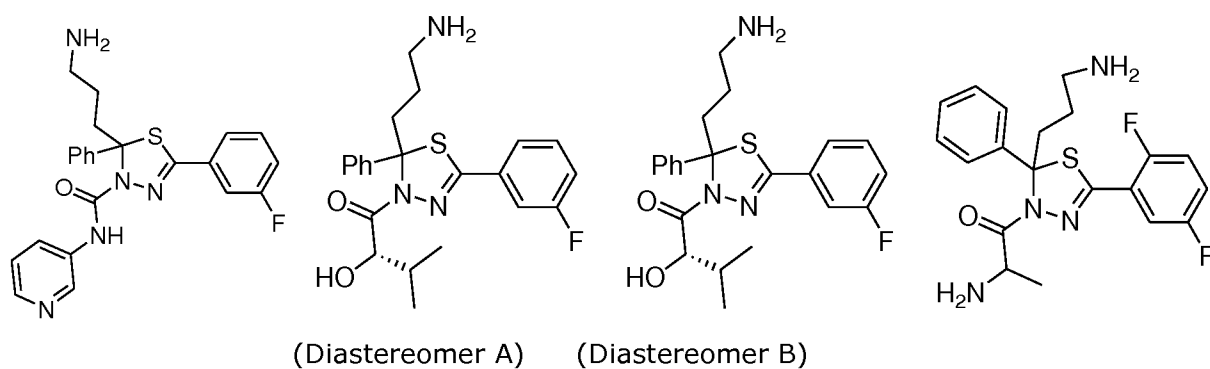
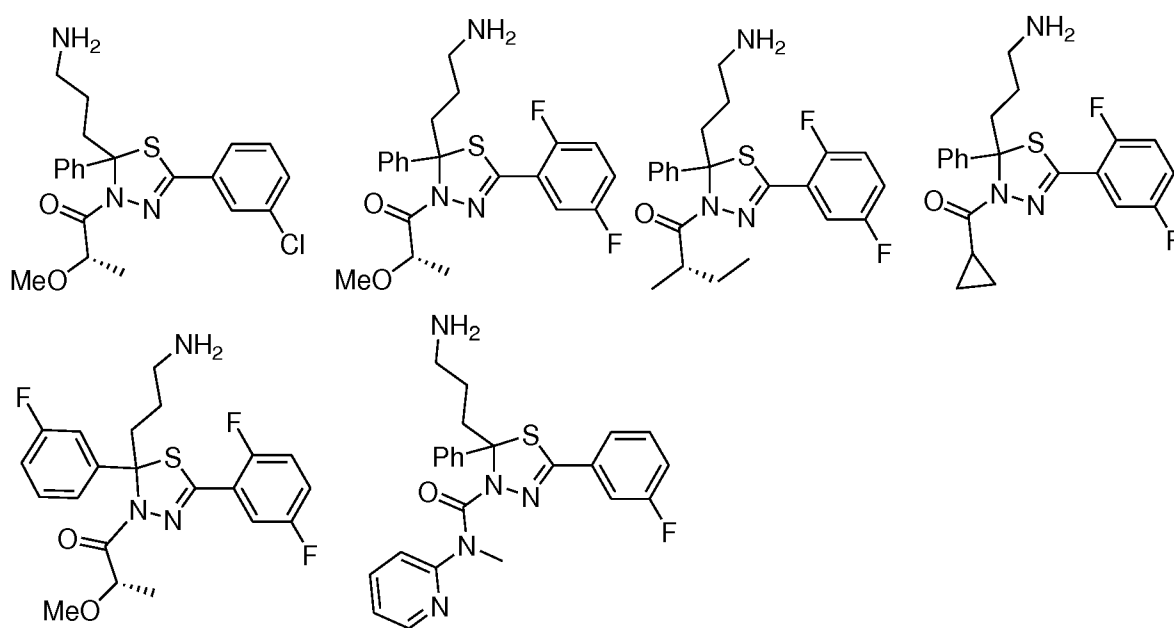
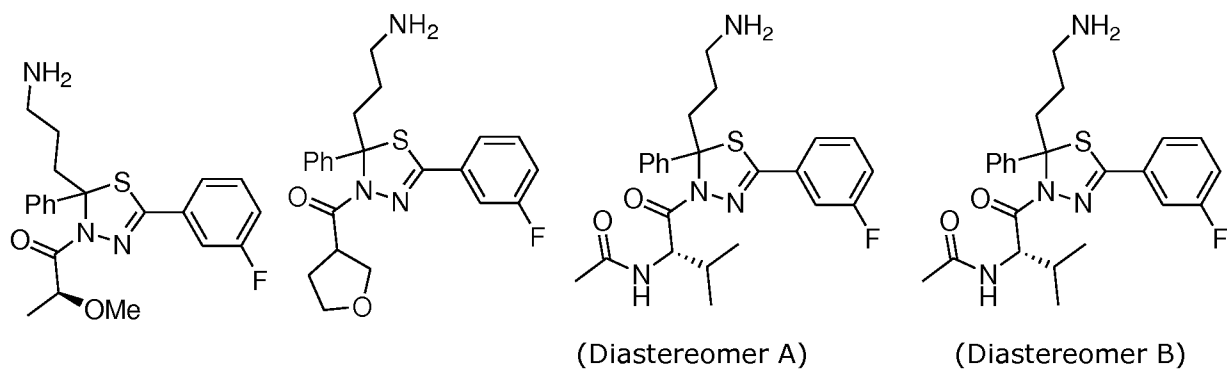


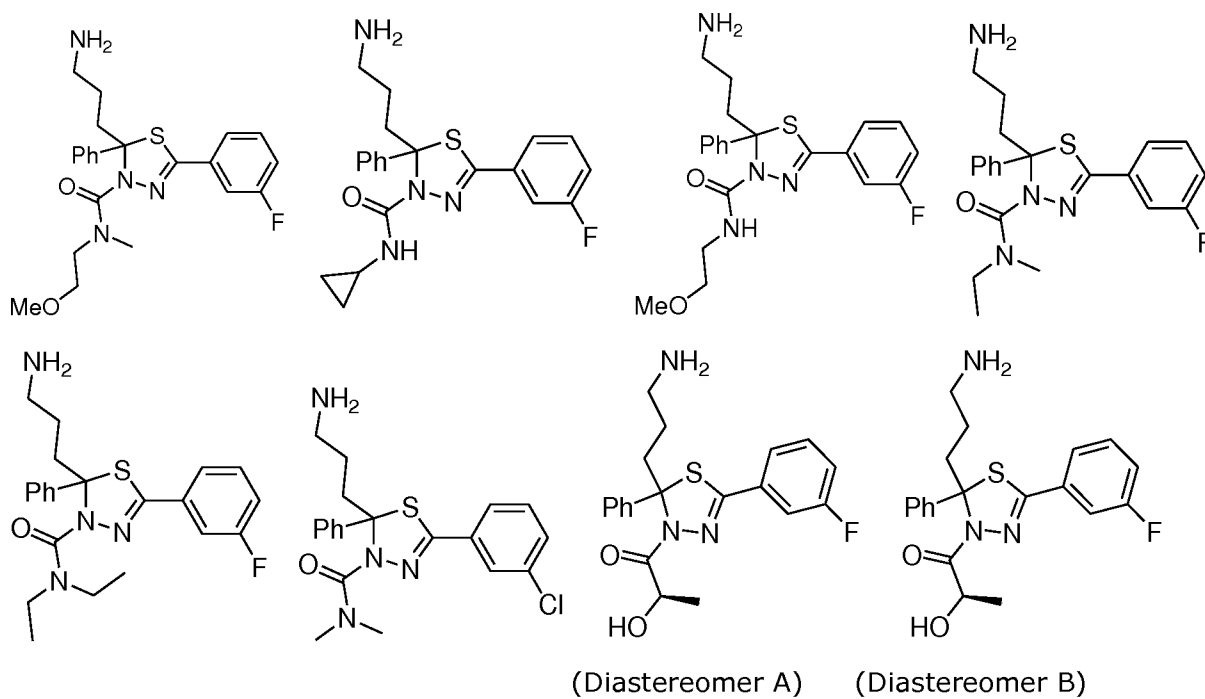
5



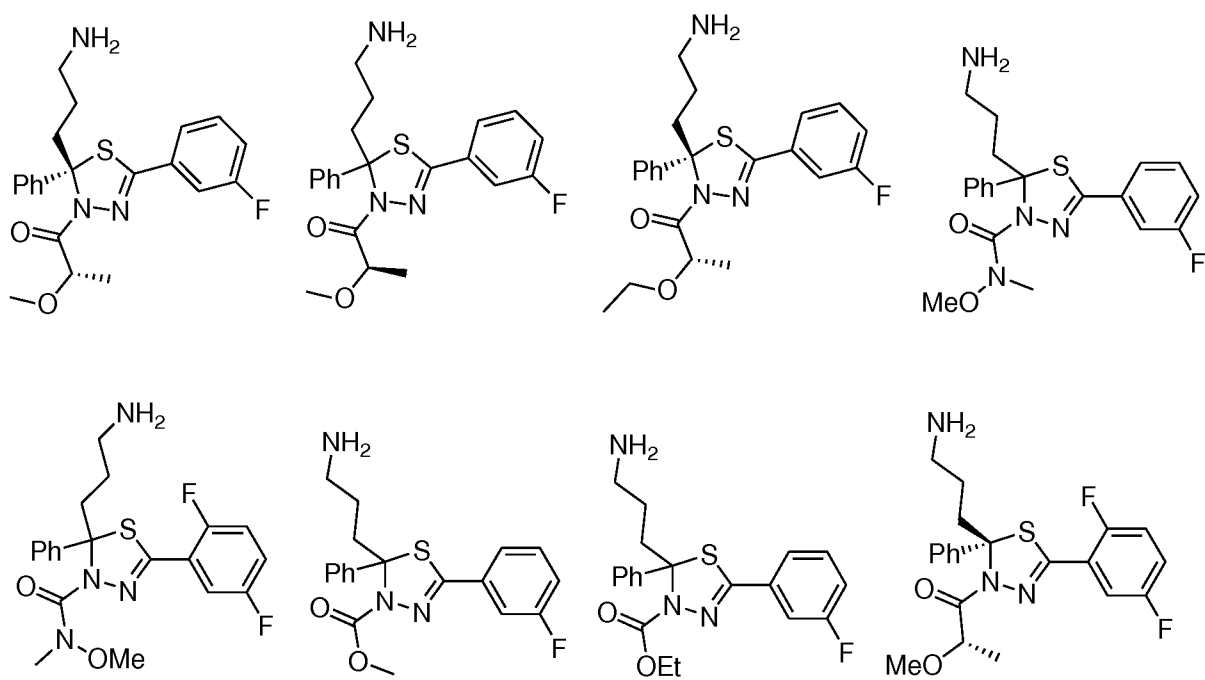
(Diastereomer A)

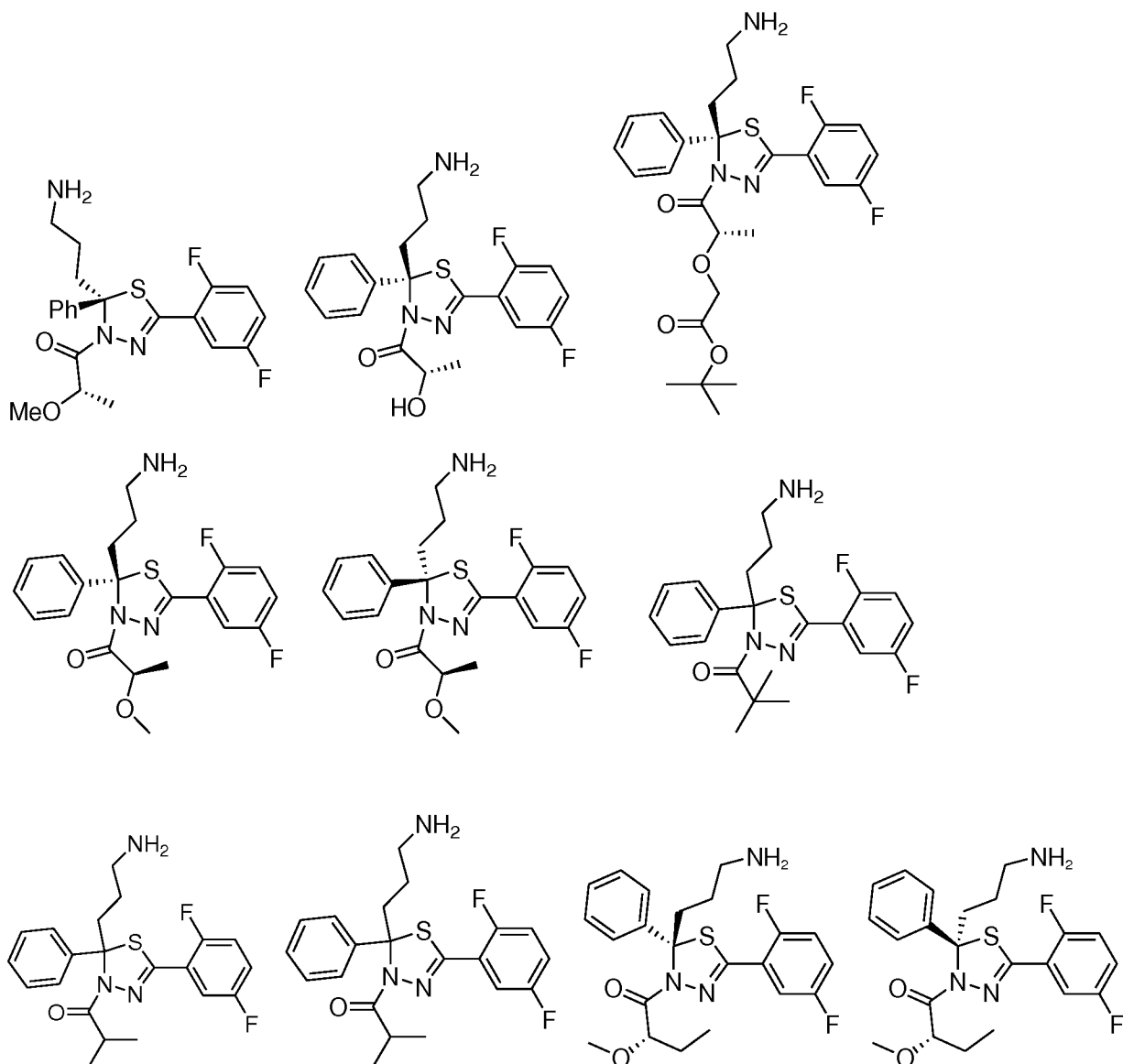
(Diastereomer B)





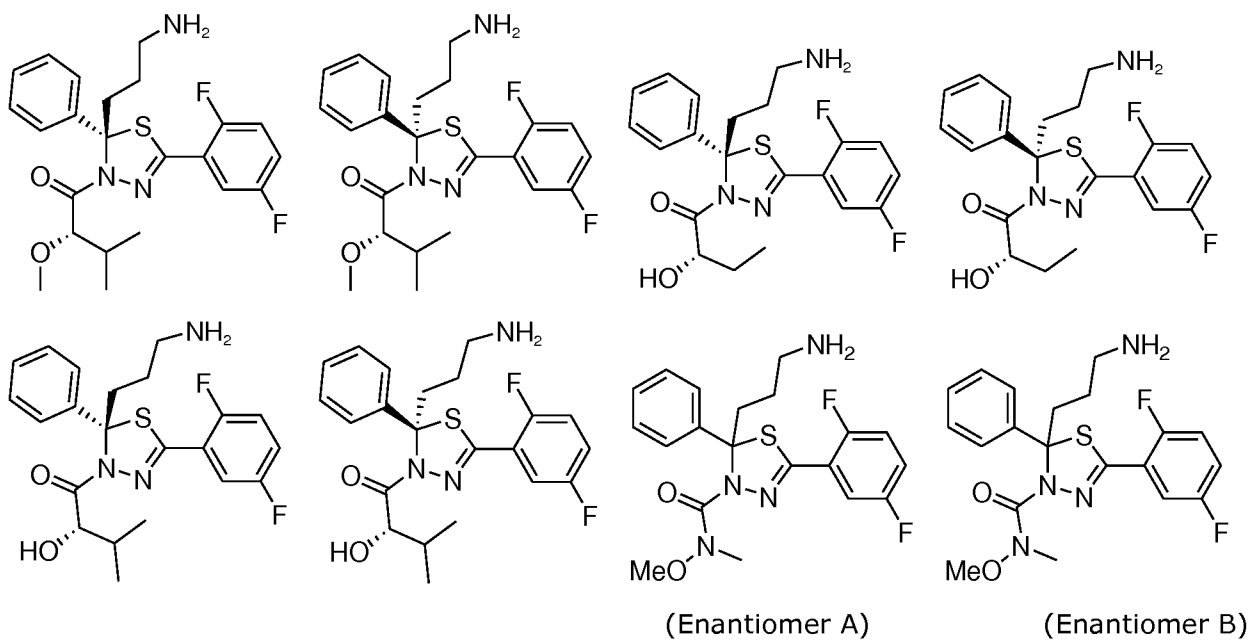
5

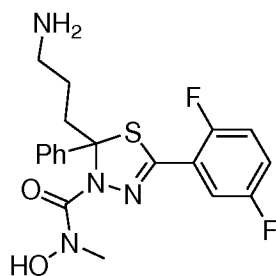




5 (Enantiomer A)

(Enantiomer B)





, og oppløste enantiomerer og diastereomerer derav.

Uttrykket "alkyl" henviser, slik det her er brukt, til et mettet, rettkjedet eller forgrenet, enverdig hydrokarbonradikal som har 1-10 karbonatomer, hvor alkylradikalet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

- 5 Eksempler på alkylradikaler omfatter slike C₁-C₁₂-hydrokarbonrester som: metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (n-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),
- 10 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heksyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-heksyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-heksyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),
- 15 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptyl og 1-oktyl.

Uttrykket "alkylen" henviser, slik det her er brukt, til et rettkjedet eller forgrenet, mettet, toverdig hydrokarbonradikal med 1-12 karbonatomer, f.eks. metylen (-CH₂-), 1,2-etylen (-CH₂CH₂-), 1,3-propylen (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) og lignende, eventuelt substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "alkenyl" henviser til et rettkjedet eller forgrenet, enverdig hydrokarbonradikal med 2-10 karbonatomer og minst én dobbeltbinding og omfatter etenyl, propenyl, 1-but-3-enyl, 1-pent-3-enyl, 1-heks-5-enyl og lignende, hvor alkenylradikalet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her, og omfatter radikaler som har "cis"- og "trans"-orienteringer, eller alternativt "E"- og "Z"-orienteringer. Uttrykket "alkenyl" omfatter allyl.

Uttrykket "allyl" henviser til et radikal med formel RC=CHCHR, hvor R er alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl, hvor allylet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "alkenylen" henviser til et rettkjedet eller forgrenet, toverdig hydrokarbonradikal med 2-12 karbonatomer som inneholder minst én dobbeltbinding, hvor alkenylenradikalet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten

beskrevet her. Eksempler omfatter etenylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), propenylen ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$) og lignende.

Uttrykket "alkynyl" henviser til et rettkjedet eller forgrenet, enverdig hydrokarbonradikal med 2-12 karbonatomer som inneholder minst én trippelbinding. Eksempler omfatter etynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl og lignende, hvor alkynylradikalet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "alkynylen" henviser til et rettkjedet eller forgrenet, toverdig hydrokarbonradikal med 2-12 karbonatomer som inneholder minst én trippelbinding, hvor alkynylenradikalet eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her. Alkynylenradikaler omfatter: acetylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargyl ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) og 4-pentynyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

Uttrykkene "sykloalkyl", "karboring" og "karbosyklyl" brukes omvekslende her og henviser til mettede eller delvis umettede (det vil si med én eller flere dobbelt- og/eller trippelbindinger i karboringen) sykliske hydrokarbonradikaler med 3-12 karbonatomer.

Uttrykket "sykloalkyl" omfatter monosykliske og polysykliske (f.eks. bisykliske og trisykliske) sykloalkylstrukturer, hvor de polysykliske strukturene eventuelt omfatter et mettet eller delvis umettet sykloalkyl kondensert til en mettet eller delvis umettet sykloalkyl- eller heterosykloalkylring, eller en aryl- eller heteroarylring. Eksempler på sykloalkylgrupper omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og lignende.

Bisykliske karboringer har 7-12 ringatomer, f.eks. ordnet som et bisyklo[4,5]-, -[5,5]-, -[5,6]- eller -[6,6]-system eller som brosystemer, slik som bisyklo[2,2,1]heptan, bisyklo[2,2,2]oktan og bisyklo[3,2,2]nonan. Sykloalkylet kan eventuelt være substituert uavhengig i én eller flere substituerbare stillinger med én eller flere substituenten beskrevet her. Slike sykloalkylgrupper kan eventuelt være substituert med f.eks. én eller flere grupper uavhengig valgt blant C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, halogen, hydroksy, cyano, nitro, amino, mono(C_1 - C_6)alkylamino, di(C_1 - C_6)alkylamino, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkoksy, amino(C_1 - C_6)alkyl, mono(C_1 - C_6)alkylamino(C_1 - C_6)alkyl og di(C_1 - C_6)alkyl-amino(C_1 - C_6)alkyl.

Uttrykket "heteroalkyl" henviser til et mettet, rettkjedet eller forgrenet, enverdig hydrokarbonradikal med 1-12 karbonatomer, hvor minst ett av karbonatomene er erstattet med et heteroatom valgt blant N, O og S, og hvor radikalet kan være et karbonradikal eller heteroatomradikal (det vil si heteroatomet kan være i midten eller enden av radikalet). Heteroalkylradikalet kan eventuelt være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her. Uttrykket "heteroalkyl" omfatter alkoksy- og heteroalkoksyradikaler.

Uttrykkene "heterosykloalkyl", "heteroring" og "heterosyklyl" brukes omvekslende her og henviser til et mettet eller delvis umettet (det vil si med én eller flere dobbelt- og/eller trippelbindinger i karboringen) karbosyklisk radikal med 3-8 ringatomer hvor minst ett ringatom er et heteroatom valgt blant nitrogen, oksygen og svovel, idet

resten av ringatomene er C, hvor ett eller flere ringatomer eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. Radikalet kan være et karbonradikal eller heteroatomradikal. Uttrykket "heteroring" omfatter heterosykloalkoksy. "Heterosykloalkyl" omfatter også radikaler hvor heteroringradikaler er kondensert med en

5 karbosyklisk, heterosyklisk, aromatisk eller heteroaromatisk ring. Eksempler på heterosykloalkylringer omfatter pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, dihydrofuranlyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, tetrahydrotiopyranlyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidiny, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepiny, diazepiny, tiazepiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny,

10 2H-pyranlyl, 4H-pyranlyl, dioksany, 1,3-dioksolany, pyrazoliny, ditianyl, ditiolany, dihydro-pyranlyl, dihydrotienyl, dihydrofuranlyl, pyrazolidinylimidazoliny, imidazolidiny, 3-azabisyklo-[3,1,0]heksany, 3-azabisyklo[4,1,0]heptany, azabisyklo[2,2,2]heksany, 3H-indolyl-, kinoliziny- og N-pyridylureaforbindelser. Spirorester er også inkludert innenfor omfanget av denne definisjonen. Heteroringen kan være C-bundet eller N-bundet, der hvor dette er

15 mulig. For eksempel kan en gruppe avledet fra pyrrol være pyrrol-1-yl (N-bundet) eller pyrrol-3-yl (C-bundet). En gruppe avledet fra imidazol kan videre være imidazol-1-yl (N-bundet) eller imidazol-3-yl (C-bundet). Et eksempel på en heterosyklisk gruppe hvor to ringkarbonatomer er substituert med oksorester (=O) er 1,1-dioksotiomorfoliny. Heteroringgruppene her er usubstituert eller substituert i én eller flere substituerbare

20 stillinger med forskjellige grupper.

Som eksempel er karbonbundne heteroringer bundet i 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-stillingen i et pyridin, 3-, 4-, 5- eller 6-stillingen i et pyridazin, 2-, 4-, 5- eller 6-stillingen i et pyrimidin, 2-, 3-, 5- eller 6-stillingen i et pyrazin, 2-, 3-, 4- eller 5-stillingen i et furan, tetrahydrofuran, tiofuran, tiofen, en pyrrol eller en tetrahydropyrrol, 2-, 4- eller 5-stillingen i en

25 oksazol, imidazol eller tiazol, 3-, 4- eller 5-stillingen i en isoksazol, pyrazol eller isotiazol, 2- eller 3-stillingen i et aziridin, 2-, 3- eller 4-stillingen i et azetidin, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingen i et kinolin, eller 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingen i et isokinolin. Ytterligere eksempler på karbonbundne heteroringer omfatter 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-

30 pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl eller 5-tiazolyl.

Som eksempel er nitrogenbundne heteroringer bundet i 1-stillingen i aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin

35 eller 1H-indazol, 2-stillingen i en isoindol eller et isoindolin, 4-stillingen i et morfolin og 9-stillingen i en karbazol eller et β -karbolin. Enda mer typisk omfatter nitrogenbundne heteroringer 1-aziridyl, 1-azetidyl, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl og 1-piperidinyl.

Uttrykket "aryl" henviser til et enverdig aromatisk, karbosyklisk radikal med en enkeltring (f.eks. feny), flere ringer (f.eks. bifenyl) eller flere kondenserte ringer hvor minst

én er aromatisk, (f.eks. 1,2,3,4-tetrahydronafty, nafty etc.), som eventuelt er substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "heteroaryl" henviser til et enverdig aromatisk radikal med 5-, 6- eller 7-leddede ringer, og omfatter kondenserte ringsystemer (hvorav minst ett er aromatisk) med 5-10 atomer som inneholder ett eller flere heteroatomer valgt blant nitrogen, oksygen og svovel. Eksempler på heteroarylgrupper er pyridinyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, isoksazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, kinolinyl, isokinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oksadiazolyl, triazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotiofenyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, naftyrindinyl og furopyridinyl. Spirorester er også inkludert innenfor omfanget av denne definisjonen. Heteroarylgrupper er eventuelt substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "halogen" representerer fluor, brom, klor og jod.

Uttrykket "arylalkyl" betyr en alkylrest (som definert ovenfor) substituert med én eller flere arylrester (også som definert ovenfor). Eksempler omfatter slike aryl-C₁₋₃-alkyler som benzyl, fenyletyl og lignende. Arylalkylet kan eventuelt være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "heteroarylalkyl" betyr en alkylrest (som definert ovenfor) substituert med en heteroarylrest (også som definert ovenfor). Eksempler omfatter slike 5- eller 6-leddede heteroaryl-C₁₋₃-alkyler som oksazolylmetyl, pyridyletyl og lignende. Heteroarylalkylet kan eventuelt være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "heterosyklylalkyl" betyr en alkylrest (som definert ovenfor) substituert med en heterosyklylrest (også definert ovenfor). Eksempler omfatter slike 5- eller 6-leddede heterosyklyl-C₁₋₃-alkyler som tetrahydropyranylmetyl. Heterosyklylalkylet kan eventuelt være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "sykloalkylalkyl" betyr en alkylrest (som definert ovenfor) substituert med en sykloalkylrest (også definert ovenfor). Eksempler omfatter slike 5- eller 6-leddede sykloalkyl-C₁₋₃-alkyler som syklopropylmetyl. Sykloalkylalkylet kan eventuelt være uavhengig substituert med én eller flere substituenten beskrevet her.

Uttrykket "aminosyre" omfatter rester av naturlige aminosyrer (f.eks. Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr og Val) i D- eller L-form, samt unaturlige aminosyrer (slik som fosfoserin, fosfotreonin, fosfotyrosin, 4-hydroksyprolin, hydroksylisin, demosin, isodemosin, gamma-karboksyglutamat, hippursyre, oktahydroindol-2-karboksylysyre, statin, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-3-karboksylysyre, penicillamin, ornitin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, gamma-amino-smørsyre, citrullin, homocystein, homoserin, metylalanin, parabenzoylfenylalanin, fenyl-

glysin, propargylglysin, sarkosin, metioninsulfon og tert.-butylglysin). En aminosyre kan være bundet til resten av en forbindelse med formlene i krav 1 gjennom karboksyenden, aminoenden eller gjennom hvilket som helst annet passende bindingspunkt, slik som f.eks. gjennom svovelet i cystein. Ved en bestemt utførelsesform er aminosyren bundet til resten av en forbindelse med formlene i krav 1 gjennom karboksyenden.

Generelt kan de forskjellige restene eller funksjonelle gruppene i forbindelsene med formlene i krav 1 eventuelt og uavhengig være substituert med én eller flere substituent. Eksempler på substituent egnet for formål ifølge denne oppfinnelsen omfatter okso, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, fluormetoksy, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -NR''SO₂R', -SO₂NR'R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -NR''C(=O)OR', -NR''C(=O)R', -C(=O)NR'R'', -NR'R'', -NR'''C(=O)N'R'', -OR', alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl og heterosyklalkyl, hvor R', R'' og R''' uavhengig er H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, mettet eller delvis umettet sykloalkyl, mettet eller delvis umettet heterosykloalkyl, aryl eller heteroaryl.

Det skal forstås at i tilfeller hvor to eller flere radikaler anvendes etter hverandre for å definere en substituent bundet til en struktur, anses det førstnevnte radikal for å være terminalt, og sistnevnte radikal anses for å være bundet til den aktuelle struktur. Således er f.eks. et arylalkylradikal bundet til den aktuelle struktur ved hjelp av alkylgruppen.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan ha ett eller flere asymmetriske sentre; slike forbindelser kan derfor fremstilles som individuelle (R)- eller (S)-stereoisomerer eller som blandinger derav. Med mindre annet er angitt, er beskrivelsen og navngivingen av en bestemt forbindelse i beskrivelsen og kravene ment å omfatte både individuelle enantiomerer, diastereomerblandinger, racemiske blandinger eller annet derav. Følgelig omfatter denne oppfinnelsen også alle slike isomerer, inkludert diastereomerblandinger, rene diastereomerer og rene enantiomerer av forbindelsene med formlene i krav 1.

Uttrykket "enantiomer" henviser til to stereoisomerer av en forbindelse som er speilbilder av hverandre som ikke kan legges oppå hverandre. Uttrykket "diastereomer" henviser til et par av optiske isomerer som ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerer har forskjellige fysiske egenskaper, f.eks. smeltepunkter, kokepunkter, spektralegenskaper og reaktiviteter.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også foreligge i forskjellige tautomerformer, og alle slike former er omfattet innenfor omfanget av oppfinnelsen. Uttrykket "tautomer" eller "tautomerform" henviser til strukturisomerer av forskjellige energier som er omdannbare til hverandre via en lavenergi-barriere. Prototautomerer (også kjent som prototropiske tautomerer) omfatter f.eks. gjensidige omdannelser via forflytning av et proton, slik som keto-enol- og imin-enaminisomeri-

seringer. Valenstautomerer omfatter gjensidige omdannelser ved hjelp av reorganisering av noen av bindingselektronene.

I strukturene som er vist her, hvor stereokjemien til hvilket som helst bestemt kiralt atom ikke er angitt, er alle stereoisomerer omfattet og inkludert som forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Når stereokjemien er angitt ved hjelp av en gjenfylt trekant eller prikket linje som representerer en bestemt konfigurasjon, er den stereoisomeren spesifisert og definert slik.

I tillegg til forbindelser med formlene i krav 1 omtaler beskrivelsen også solvater, farmasøytisk akseptable prolegemidler, og farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser. Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt" angir at stoffet eller preparatet kan være kompatibelt kjemisk og/eller toksikologisk med de øvrige bestanddelene som utgjør et preparat, og/eller pattedyret behandles med det.

Uttrykket "solvat" henviser til et aggregat av et molekyl med ett eller flere løsemiddelmolekyler.

Et "farmasøytisk akseptabelt prolegemiddel" er en forbindelse som kan omdannes under fysiologiske betingelser eller ved hjelp av solvolyse til den angitte forbindelse eller til et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse. Prolegemidler omfatter forbindelser hvor en aminosyrerest eller en polypeptidkjede med to eller flere (f.eks. to, tre eller fire) aminosyrerester er bundet kovalent gjennom en amid- eller esterbinding til en fri amino-, hydrokso- eller karboksylsyregruppe i en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse. Aminosyrerestene omfatter de 20 naturlig forekommende aminosyrer som vanligvis angis ved hjelp av trebokstavsymboler, og omfatter også fosfoserin, fosfotreonin, fosfotyrosin, 4-hydroksyprolin, hydroksylisin, demosin, isodemosin, gamma-karboksylglutamat, hippursyre, oktahydroindol-2-karboksylsyre, statin, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-3-karboksylsyre, penicillamin, ornitin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, gamma-aminosmørsyre, citrullin, homocystein, homoserin, metylalanin, parabenzoyl-fenylalanin, fenylglysin, propargylglysin, sarkosin, metioninsulfon og tert.-butylglysin. Bestemte eksempler på prolegemidler ifølge denne beskrivelsen omfatter en forbindelse med formlene i krav 1 kovalent forbundet med en fosfatrest eller en valinrest.

Ytterligere typer prolegemidler er også omtalt. For eksempel kan frie karboksylgrupper være derivatisert som amider eller alkylestere. Som et annet eksempel kan forbindelser ifølge denne oppfinnelsen som omfatter frie hydroksygrupper, være derivatisert som prolegemidler ved å omdanne hydroksygruppen til slike grupper som fosfatester-, hemisuksinat-, dimetylaminoacetat- eller fosforyloksymetyloksykarbonylgrupper, som skissert i Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Karbamat-prolegemidler av hydrokso- og aminogrupper er også inkludert, og det er også karbonat-prolegemidler, sulfonatestere og sulfatstere av hydroksygrupper. Derivatisering av hydroksygrupper som (acyloksy)metyl- og (acyloksy)etyletere, hvor acylgruppen kan være en alkylester, eventuelt substituert med grupper som omfatter eter-, amin- og karboksyl-

syrefunksjonaliteter, eller hvor acylgruppen er en aminosyreester som beskrevet ovenfor, er også omfattet. Prolegemidler av denne typen er beskrevet i J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Mer spesifikke eksempler omfatter erstatning av hydrogenatomet i alkoholgruppen med en slik gruppe som (C₁-C₆)alkanoyloksymetyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyl-oksy)etyl, 1-metyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloksy)etyl, (C₁-C₆)alkoksykarbonyloksymetyl, N-(C₁-C₆)alkoksykarbonylamino-

5 metyl, suksinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl og α -aminoacyl, eller α -aminoacyl- α -aminoacyl, hvor hver α -aminoacylgruppe er valgt uavhengig blant de naturlig forekommende L-aminosyrer, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ eller glykosyl (radikalet som fås fra fjerningen av en hydroksylgruppe i hemiacetalformen i et karbohydrat).

10 Frie aminer av forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan også derivatiseres som amider, sulfonamider eller fosfonamider. Alle disse prolegemiddelrestene kan inneholde grupper som inkluderer eter-, amin- og karboksylsyre-funksjonaliteter. For eksempel kan et prolegemiddel dannes ved erstatningen av et hydrogenatom i amingruppen med en slik gruppe som R-karbonyl, RO-karbonyl, NRR'-karbonyl, hvor R og R' hver uavhengig er

15 (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)sykloalkyl eller benzyl, eller R-karbonyl er et naturlig α -aminoacyl eller naturlig α -aminoacyl-naturlig α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY, hvor Y er H, (C₁-C₆)alkyl eller benzyl, -C(OY₀)Y₁, hvor Y₀ er (C₁-C₄)alkyl, og Y₁ er (C₁-C₆)alkyl, karboksy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl eller mono-N- eller di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃, hvor Y₂ er H eller metyl, og Y₃ er mono-N- eller di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morfolino, piperidin-1-yl eller

20 pyrrolidin-1-yl.

For ytterligere eksempler på prolegemiddeldrivater, se f.eks. a) Design of Prodrugs, redigert av H. Bundgaard (Elsevier, 1985), og Methods in Enzymology, vol. 42, s. 309-396, redigert av K. Widder et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, redigert av Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard, kapittel 5, "Design and

25 Application of Prodrugs", av H. Bundgaard, s. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); og e) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984). Prolegemidler av en forbindelse kan identifiseres ved å anvende rutinemessige teknikker kjent på fagområdet.

30 Et "farmasøytisk akseptabelt salt" omfatter, med mindre annet er angitt, salter som beholder den biologiske effektiviteten til de frie syrene og basene av den angitte forbindelse, og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan ha en tilstrekkelig sur gruppe, en tilstrekkelig basisgruppe eller begge funksjonelle grupper, og reagerer følgelig med hvilken som helst av en rekke uorganiske

35 eller organiske baser eller syrer slik at det dannes et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter de saltene som fremstilles ved omsetning av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse med en mineralsyre eller organisk syre eller uorganisk base, og slike salter omfatter sulfater, pyrosulfater, bisulfater, sulfitter, bisulfitter, fosfater, monohydrogenfosfater, dihydrogenfosfater, metafosfater,

pyrofosfater, klorider, bromider, jodider, acetater, propionater, dekanoter, kaprylater, akrylater, formiater, isobutyrate, kaproater, heptanoater, propiolater, oksalater, malonater, suksinater, suberater, sebakater, fumarater, maleater, butyn-1,4-dioater, heksyn-1,6-dioater, benzoater, klorbenzoater, metylbenzoater, dinitrobenzoater, hydroksybenzoater, metoksybenzoater, ftalater, sulfonater, xylensulfonater, fenylacetater, fenylpropionater, fenylbutyrater, sitrater, laktater, γ -hydroksybutyrater, glykolater, tartrater, metansulfonater, propansulfonater, naftalen-1-sulfonater, naftalen-2-sulfonater og mandelater. Ettersom en enkeltforbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan omfatte mer enn én sur eller basisk rest, kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatte mono-, di- eller trisalter i en enkeltforbindelse.

Dersom forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en base, kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hjelp av hvilken som helst egnet metode som er tilgjengelig på fagområdet, f.eks. behandling av den frie base med en sur forbindelse, f.eks. en uorganisk syre, slik som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, eller med en organisk syre, slik som eddiksyre, maleinsyre, ravsyre, mandelsyre, fumarsyre, malonsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, glykolsyre, salisylsyre, en slik pyranosidylsyre som glukuronsyre eller galakturonsyre, en slik alfa-hydroksysyre som sitronsyre eller vinsyre, en slik aminosyre som asparaginsyre eller glutaminsyre, en slik aromatisk syre som benzosyre eller kanelisyre, en slik sulfonsyre som p-toluensulfonsyre eller etansulfonsyre eller lignende.

Dersom forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en syre, kan det ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hjelp av hvilken som helst egnet metode, f.eks. ved behandling av den frie syre med en uorganisk eller organisk base. Eksempler på egnede uorganiske salter omfatter dem som dannes med alkali- og jordalkalimetaller, slik som litium, natrium, kalium, barium og kalsium. Eksempler på egnede organiske basesalter omfatter f.eks. ammonium, dibenzylammonium, benzylammonium, 2-hydroksyetyl-ammonium, bis-(2-hydroksyetyl)ammonium, fenyletylbenzylamin, dibenzyletylendiamin og lignende salter. Andre salter av sure rester kan f.eks. omfatte de saltene som dannes med prokain, kinin og N-metylglukosamin, pluss salter dannet med basiske aminosyrer, slik som glysin, ornitin, histidin, fenylglysin, lysin og arginin.

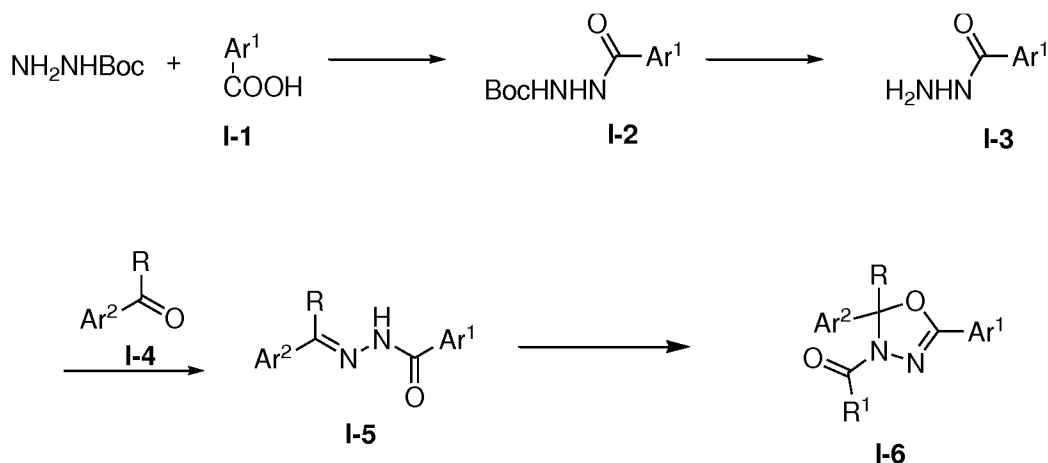
Den foreliggende oppfinnelse omfatter også isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse som er identiske med dem som er angitt her, bortsett fra det faktum at ett eller flere atomer er erstattet med et atom som har en atommasse eller massenummer som er forskjellig fra atommassen eller massenummeret som vanligvis finnes i naturen. Alle isotoper av hvilket som helst bestemt atom eller grunnstoff som angitt, er omfattet innenfor omfanget av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres anvendelser. Eksempelvis isotoper som kan inkorporeres i forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor, klor og jod, slik som ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I og ^{125}I . Bestemte

isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse (f.eks. slike som er merket med ^3H og ^{14}C) er anvendbare i forbindelses- og/eller substrat-vevsfordelings-analyser. Tritierte (det vil si ^3H) og karbon-14 (det vil si ^{14}C) isotoper er anvendbare på grunn av deres lettvinte fremstilling og påvisbarhet. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper, slik som deuterium (det vil si ^2H) gi bestemte terapeutiske fordeler som skriver seg fra større metabolsk stabilitet (f.eks. forøkt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringsbehov) og kan følgelig være foretrukket under noen omstendigheter. Slike positronemitterende isotoper som ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C og ^{18}F er anvendbare for studier med positronemisjonstomografi (PET) for å undersøke substratreseptorbelegg. Isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse kan vanligvis fremstilles ved hjelp av følgende fremgangsmåter som er analoge med dem beskrevet i reaksjonsskjemaene og/eller i eksemplene nedenfor, ved å bytte ut et ikke-isotopisk merket reagens med et isotopisk merket reagens.

Også innenfor omtalen i denne beskrivelsen er metabolitter av forbindelser med formlene i krav 1. En "metabolitt" er et farmakologisk aktivt produkt fremstilt gjennom metabolisme i kroppen av en angitt forbindelse eller et salt derav. Metabolitter kan f.eks. fås fra oksidasjonen, reduksjonen, hydrolysen, amideringen, deamideringen, forestringen, avestringen, den enzymatiske spalting og lignende av den administrerte forbindelse. Beskrivelsen omtaler følgelig metabolitter av forbindelser med formlene i krav 1, inkludert forbindelser fremstilt ved hjelp av en fremgangsmåte som omfatter å bringe en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen i kontakt med et pattedyr i et tilstrekkelig tidsrom til at det fås et metabolsk produkt derav.

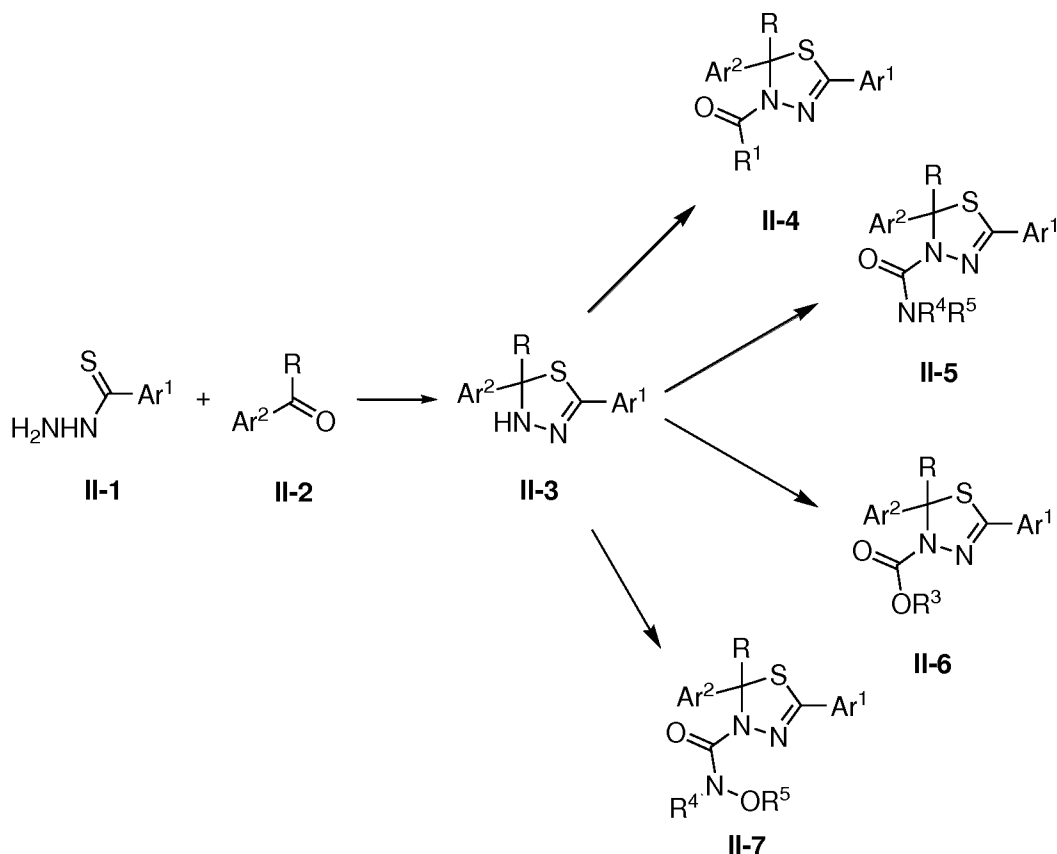
Metabolitter identifiseres vanligvis ved å fremstille en radioaktivt merket (f.eks. ^{14}C eller ^3H) isotop av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrere den parenteralt i en påvisbar dose (f.eks. mer enn ca. 0,5 mg/kg) til et slikt dyr som rotte, mus, marsvin, apekatt, eller til et menneske, la det gå tilstrekkelig tid for at metabolismen skal skje (vanligvis ca. 30 sekunder til 30 timer) og isolere dens omdannelsesprodukter fra urin-, blod- eller andre biologiske prøver. Disse produktene isoleres lett ettersom de er merket (andre isoleres ved anvendelsen av antistoffer som er i stand til å binde epitoper som overlever i metabolitten). Metabolittstrukturene bestemmes på vanlig måte, f.eks. ved hjelp av MS-, LC/MS- eller NMR-analyse. Generelt gjøres analyse av metabolitter på samme måte som vanlige legemiddelmetabolismestudier som er godt kjent for fagfolk på området. Metabolitter er, så lenge de ellers ikke finnes *in vivo*, anvendbare i diagnostiske prøver for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å anvende reaksjonsveiene og synteseskjemaene beskrevet nedenfor, under anvendelse av teknikkene som er tilgjengelige på fagområdet ved å anvende utgangsmaterialer som er lett tilgjengelige eller kan syntetiseres ved å anvende metoder som er kjent på fagområdet. Illustrasjoner av fremstillingen av bestemte forbindelser er vist i reaksjonsskjemaene I-III nedenfor.



Reaksjonsskjema I

Reaksjonsskjema I illustrerer en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel **I-6**. Syre **I-1** kan kobles med tert.-butylkarbazat ved å anvende standard-koblingsfremgangsmåter, inkludert EDCI/HOBt, PyBOP eller DIC, hvorved man får mellomprodukt **I-2**. Fjerning av tert.-butoksykarbonylgruppen (Boc) i **I-2** kan oppnås ved behandling med mange forskjellige syrer, inkludert TFA og HCl/dioksan, hvorved man får syrehydrazid **I-3**. **I-3** kan så kondenseres med keton **I-4** for å tilveiebringe mellomprodukt **I-5** ved å anvende mange forskjellige syrekatalysatorer. Ved én utførelsesform kombineres forbindelsene **I-3** og **I-4** i etanol med tilsatt eddiksyre, og det varmes opp ved forhøyet temperatur (95 °C), hvorved forbindelse **I-5** tilveiebringes. Oksadiazoliner **I-6** kan fremstilles ved å kombinere **I-5** med det passende anhydrid eller syreklorid eller den passende karboksylsyre i nærvær av et standardkoblingsmiddel. For eksempel kan oksadiazolin **I-6** fremstilles ved behandling med overskudd av anhydrid ved forhøyede temperaturer i et passende organisk løsemiddel, slik som DCE. Alternativt gir behandling av **I-5** med syreklorid og en passende base, slik som pyridin eller Et₃N, i mange forskjellige organiske løsemidler, slik som DCM eller DCE, ved romtemperatur oksadiazolin **I-6**. Alternativt kan **I-6** fremstilles gjennom kobling med anhydrid, eller gjennom behandling av **I-5** med den passende karboksylsyre og Ac₂O i DCE ved forhøyet temperatur (80 °C). Oksadiazolin **I-6** kan fås ved behandling av **I-5** med en karboksylsyre og amidkoblingsreagens, inkludert EDCI/HOBT eller diethylcyanofosfonat og passende base, Et₃N eller DIEA, i et egnet organisk løsemiddel, slik som DCM, DCE, DMF, THF eller løsemiddelblanding ved romtemperatur eller over. Ved bestemte utførelsesformer utføres denne koblingen med diethylcyanofosfonat og TEA i DCE ved forhøyet temperatur (80 °C), hvorved man får **I-6**.



Reaksjonsskjema II

Reaksjonsskjema II illustrerer en fremgangsmåte for fremstilling av

5 tiodiazoliner med formlene **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6** og **II-7**. Tiohydrazid **II-1** (Takasugi, J.J., Buckwalter, B.L., EP-patent nr. 1004241) kan kondenseres med keton **II-2** i et passende organisk løsemiddel, slik som etanol, hvorved man får tiodiazolin **II-3**. Ved bestemte utførelsesformer kan kondensasjonen katalyseres ved hjelp av eddiksyre. Tiodiazolin **II-3** kan funksjonaliseres for å fremstille **II-4** ved hjelp av standardkoblingsfremgangsmåter,

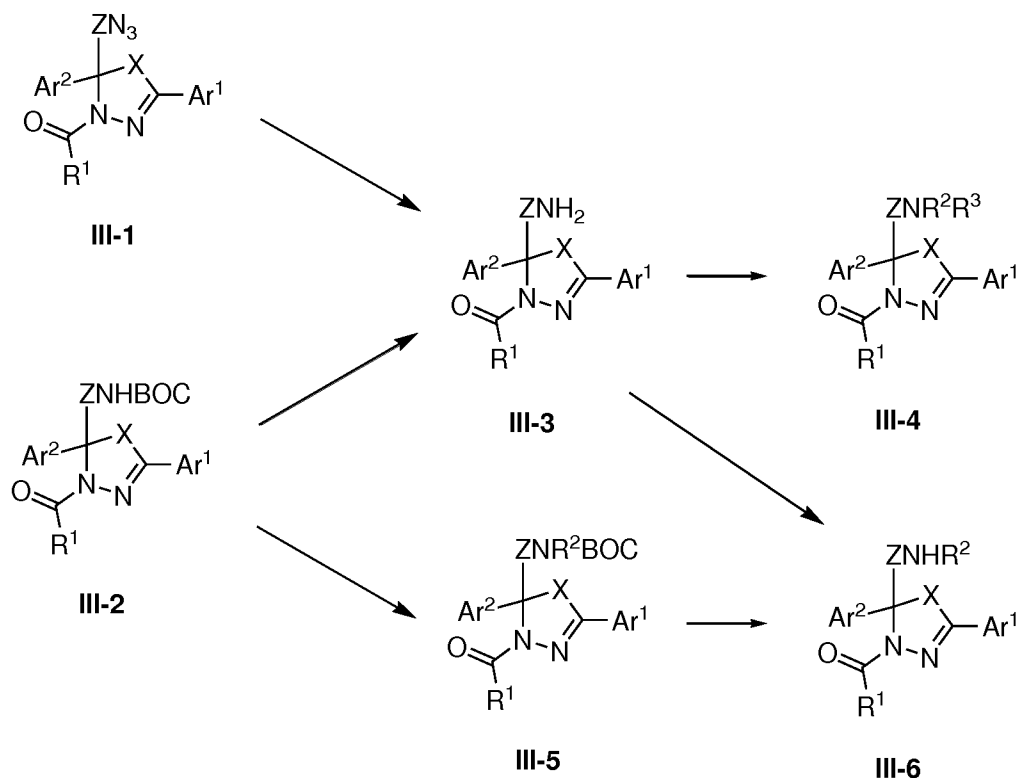
10 inkludert EDCI/HOBt, PyBOP, HATU eller DIC, og den korrekte karboksylsyre. Alternativt kan forbindelse **II-4** fremstilles ved behandling av **II-3** med det korrekte syreklorid og en aminbase i et egnet organisk løsemiddel, slik som THF. En forbindelse med formel **II-5** kan fremstilles ved å omsette forbindelse **II-3** med det korrekte karbamyklorid i nærvær av en aminbase. Alternativt kan en forbindelse med formel **II-5** fremstilles ved behandling av en

15 forbindelse med formel **II-3** med det korrekte isocyanat i et passende organisk løsemiddel, slik som THF. En annen fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse **II-5** omfatter å underkaste det korrekte amin et karbonylerings-reagens, slik som trifosgen, difosgen, fosgen eller karbonyldiimidazol, etterfulgt av behandling med **II-3**. Ved bestemte utførelsesformer kan aminet behandles med trifosgen, Et₃N og katalytisk DMAP, etterfulgt av **II-3**,

20 hvorved man får **II-5**. Likeledes kan forbindelser med formel **II-6** fremstilles ved å underkaste **II-3** et klorformiat i nærvær av en aminbase. Klorformiater kan fremstilles ved å underkaste alkoholer et karbonyleringsreagens, som beskrevet ovenfor. Alternativt kan

forbindelser med formlene **II-5**, **II-6** og **II-7** fremstilles ved å behandle **II-3** med karbonyldiimidazol, etterfulgt av tilsetning av MeI for å generere det stabile metylimidazoliumjodidsalt. Tilsetning av et amin, en alkohol, et hydroksylamin eller et alkoksylamin i nærvær av Et₃N til metylimidazolium-jodidsalt genererer analogene med formlene henholdsvis **II-5**, **II-6** og **II-7**. Derivater med formlene **II-5**, **II-6** og **II-7** kan fremstilles fra et intermedært 4-nitrofenylkarboksylat. Tiadiazolin **II-3** kan behandles med 4-nitrofenylklorformiat i nærvær av en egnet base, slik som DIEA eller Et₃N, i et egnet organisk løsemiddel, slik som DCE eller DCM, ved romtemperatur. Tilsetning av amin, alkohol, hydroksylamin eller alkoksylamin i nærvær av en egnet base, slik som DIEA eller Et₃N, til 4-nitrofenylkarboksylatet i et egnet organisk løsemiddel, slik som DCE eller THF, ved forhøyet temperatur gir analogene med formlene henholdsvis **II-5**, **II-6** og **II-7**.

I reaksjonsskjemaene ovenfor kan hvilke som helst av substituentene R¹, Ar¹ og Ar² inneholde funksjonelle grupper som krever beskyttelse i de beskrevne reaksjonssekvenser. Valget av beskyttelsesgruppe og avbeskyttelsesbetingelser vil avhenge av den funksjonelle gruppen, og er godt kjent for fagfolk på området. Eksempler på anvendelse av beskyttelsesgrupper er beskrevet i reaksjonsskjema III. Disse eksemplene er kun representative.



Reaksjonsskjema III

Reaksjonsskjema III viser en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formlene **III-4**, **III-5** og **III-6**. Forbindelsene **III-1** og **III-2** kan fremstilles som beskrevet i reaksjonsskjemaene I og II ved å anvende det passende keton som inneholder

en aminogruppe, enten maskert som et azid eller beskyttet som et t-butylkarbamat. Amin **III-3** kan genereres fra azid **III-1** ved hjelp av mange forskjellige metoder, inkludert Staudinger-reaksjon med Ph_3P /vann og hydrogenering i nærvær av Pd/C under 1 atmosfære H_2 . Amin **III-3** kan også fremstilles fra t-butylkarbamat **III-2** ved hjelp av standard sure avbeskyttelsesbetingelser, inkludert TFA i DCM, HCl i et egnet organisk løsemiddel, slik som dioksan eller dietyleter, og ublandet maursyre. Når amin **III-3** først er avmaskert, kan det funksjonaliseres videre. Derivater **III-4**, hvor R^2 og R^3 er valgt uavhengig blant alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, sykloalkyl-, sykloalkenyl- og sykloalkynylgrupper, kan lages ved å anvende standard reduktive amineringsbetingelser. Disse betingelsene omfatter behandling av amin **III-3** med det passende aldehyd eller keton i nærvær av dehydratiseringsmidler, slik som MgSO_4 , etterfulgt av reduksjon med NaBH_4 , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ eller NaCNBH_3 i et egnet organisk løsemiddel, slik som DCM, DCE, acetonitril eller THF. Alternativt kan amin **III-3** behandles med det passende aldehyd eller keton i nærvær av eddiksyre og reduksjonsmiddel, slik som $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ eller NaCNBH_3 , i egnede organiske løsemidler, slik som DCM, DCE, acetonitril eller THF. Ved bestemte utførelsesformer kombineres **III-3** og det passende aldehyd eller keton i acetonitril, og det omrøres i 1 time. Eddiksyre og $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ tilsettes så, og reaksjonsblandingen varmes opp ved en forhøyet temperatur (45°C), hvorved man får **III-4**. Analoger **III-4** hvor R^2 eller R^3 er $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, aminosyre eller polypeptid, kan fremstilles ved hjelp av standard-fremgangsmåter kjent for fagfolk på området. Disse omfatter behandling av amin **III-3** med syreklorid, sulfamoylklorid, sulfonylklorid eller isocyanat i nærvær eller fravær av tertiær aminbase, og behandling av **III-3** med karboksylsyre, aminosyre eller polypeptid i nærvær av standardkoblingsreagenser, inkludert EDCI/HOBt, PyBOP, HATU eller DIC. Derivater med formel **III-5** kan også fremstilles ved å underkaste **III-2** en base, slik som NaH, KH, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS eller annen egnet base, og et passende alkylerings-middel som kan omfatte, men ikke er begrenset til, alkylhalogenider, (u)substituerte benzyhalogenider, (u)substituerte allylhalogenider, (u)substituerte propargylhalogenider, sulfonatestere og sulfatestere i et egnet løsemiddel, slik som DMF eller THF, hvorved man får **III-5**. **III-6** kan fremstilles fra **III-5** ved hjelp av standard sure avbeskyttelses-betingelser, inkludert TFA i DCM, HCl i et egnet organisk løsemiddel, slik som dioksan eller dietyleter, og ublandet maursyre. Ved bestemte utførelsesformer behandles **III-2** med NaH i DMF, etterfulgt av jodmetan, hvorved man får **III-5** hvor R^2 er metyl. Fjerning av BOC-gruppen kan oppnås f.eks. med TFA i DCM, hvorved man får **III-6**. Alternativt kan **III-6** genereres fra **III-3** ved behandling med et egnet alkyleringsmiddel og en egnet base som kan omfatte et tertiært amin, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 eller CsOH i et passende løsemiddel, slik som acetonitril, DMF eller THF, hvorved man får **III-6**.

I hvilken som helst av de syntetiske fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelser med formlene i krav 1 kan det være fordelaktig å skille reaksjonsproduktene fra hverandre og/eller fra utgangsmaterialer. De ønskede produkter fra hvert trinn eller serie av

trinn fraskilles og/eller renses til den ønskede homogenitetsgrad ved hjelp av teknikkene som er vanlige på området. Vanligvis involverer slike separasjoner flerfaseekstraksjon, krystallisering fra et løsemiddel eller en løsemiddelblanding, destillasjon, sublimasjon eller kromatografi. Kromatografi kan involvere hvilket som helst antall metoder, inkludert f.eks.:
5 reversfase og normalfase; størrelsesutelukkelse; ionebytting; høy-, middels- og lavtrykks-
væskrokromatografimetoder og -apparat; småskalaanalytisk; simulert lag i bevegelse (SMB)
og preparativ tynn- eller tykksjikt-kromatografi, samt teknikker med småskalatyynn- og
hurtigkromatografi.

En annen klasse av separasjonsmetoder involverer behandling av en
10 reaksjonsblanding med et reagens valgt til å binde seg til eller på annen måte gjøre et
ønsket produkt, uomsatt utgangsmateriale, en produktreaksjon eller lignende separerbar.
Slike reagenser omfatter adsorberingsmidler eller absorberingsmidler, slik som aktivt
karbon, molekylsikter, ionebyttermidier eller lignende. Alternativt kan reagensene være
syrer i tilfellet med et basisk materiale, baser i tilfellet med et surt materiale, bindings-
15 reagenser, slik som antistoffer, bindingsproteiner, selektive chelatorer, slik som kroneetere,
væske/væskeionekstraksjonsreagenser (LIX) eller lignende.

Utvelgelse av passende metoder for separasjon avhenger av typen til de
involverte materialer, f.eks. kokepunkt og molekylvekt ved destillasjon og sublimasjon,
tilstedeværelse eller fravær av polare funksjonelle grupper ved kromatografi, stabilitet til
20 materialer i sure og basiske medier ved multifaseekstraksjon og lignende. En person med
erfaring på området vil anvende teknikker som mest sannsynlig vil gi den ønskede
separasjon.

Diastereomerblandinger kan separeres til sine individuelle diastereomerer på
grunnlag av fysisk-kjemiske forskjeller ved hjelp av metoder som er godt kjent for fagfolk på
25 området, slik som ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisering. Enantiomerer kan
separeres ved å omdanne enantiomerblandingen til en diastereomerblanding ved omsetning
med en passende optisk aktiv forbindelse (f.eks. kiralt hjelpestoff, slik som en kiralt alkohol
eller Mosher's syreklorid), separere diastereomerene og omdanne (f.eks. hydrolysere) de
individuelle diastereoisomerene til de tilsvarende rene enantiomerer. Noen av forbindelsene
30 ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også være atropisomerer (f.eks. substituerte
biaryler), og anses som en del av denne oppfinnelsen. Enantiomerer kan også separeres ved
anvendelse av en kiralt HPLC-kolonne.

En enkelt stereoisomer, f.eks. en enantiomer, i det vesentlige fri for sin
stereoisomer, kan oppnås ved løsning av den racemiske blanding ved å anvende en slik
35 metode som dannelse av diastereomerer ved å anvende optisk aktive løsemidler (Eliel, E. og
Wilens, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York,
1994; Lochmuller, C.H., J. Chromatogr. (1975), 113(3):283-302). Racemiske blandinger av
kirale forbindelser ifølge oppfinnelsen kan separeres og isoleres ved hjelp av hvilken som
helst egnet metode, inkludert: (1) dannelse av ioniske diastereomersalter med kirale

forbindelser og separasjon ved hjelp av fraksjonert krystallisering eller andre metoder, (2) dannelse av diastereomerforbindelser med kirale derivatiserende reagenser, separasjon av diastereomerene og omdannelse til de rene stereoisomerene, og (3) separasjon av de i det vesentlige rene eller anrikede stereoisomerer direkte under kirale betingelser. Se: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, red., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Under metode (1) kan diastereomersalter dannes ved omsetning av enantiomert rene kirale baser, slik som brucin, kinin, efedrin, stryknin, α -metyl- β -fenyletylamin (amfetamin) og lignende, med asymmetriske forbindelser som bærer sur funksjonalitet, slik som karboksylsyre og sulfonsyre. Diastereomersaltene kan induseres til å separeres ved hjelp av fraksjonert krystallisering eller ionekromatografi. For separasjon av de optiske isomerene av aminoforbindelser kan tilsetning av kirale karboksyl- eller sulfonsyrer, slik som kamfersulfonsyre, vinsyre, mandelsyre eller melkesyre, resultere i dannelse av diastereomersaltene.

Alternativt omsettes substratet som skal oppløses, ved hjelp av metode (2) med én enantiomer av en kiral forbindelse for å danne et diastereomerpar (E. og S. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, s. 322). Diastereomerforbindelser kan dannes ved å omsette asymmetriske forbindelser med enantiomert rene kirale derivatiseringsreagenser, slik som mentylderivater, etterfulgt av separasjon av diastereomerene og hydrolyse, hvorved man får den rene eller anrikede enantiomer. En metode for å bestemme optisk renhet involverer fremstilling av kirale estere, slik som en mentylester, f.eks. (-)-mentylklorformiat, i nærvær av base, eller Mosher-ester, α -metoksy- α -(trifluormetyl)fenylacetat (Jacob III, J. Org. Chem. (1982), 47:4165) av den racemiske blanding, og analysere $^1\text{H-NMR}$ -spekteret med hensyn på tilstedeværelsen av de to atropisomere enantiomerer eller diastereomerer. Stabile diastereomerer av atropisomere forbindelser kan separeres og isoleres ved hjelp av normal- og reversfasekromatografi ved å følge metoder for separasjon av atropisomere naftylisokinoliner (WO 96/15111). Ved hjelp av metode (3) kan en racemisk blanding av to enantiomerer separeres ved hjelp av kromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase ("Chiral Liquid Chromatography" (1989), W.J. Lough, red., Chapman og Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr. (1990), 513:375-378). Anrikede eller rensede enantiomerer kan skilles fra hverandre ved hjelp av metoder som brukes for å skjelne mellom andre kirale molekyler med asymmetriske karbonatomer, slik som optisk rotasjon og sirkulærdikroisme.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen finner anvendelse i mange forskjellige applikasjoner. I henhold til bestemte utførelsesformer tilveiebringer denne oppfinnelsen fremgangsmåter for blokkering eller hemming av mitose ved å administrere en effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1. Som det vil forstås av dem med fagkunnskaper på området, kan mitose endres på mange forskjellige måter; det vil si at man kan påvirke mitose enten ved å øke eller redusere aktiviteten til en komponent i det

mitotiske reaksjonsspor. Sagt på en annen måte kan mitose påvirkes (f.eks. avbrytes) ved å forstyrre likevekt, enten ved å hemme eller aktivere bestemte komponenter ved å anvende forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, f.eks. ved å modulere spindelfunksjon eller blokkere mitotisk kinesin. Lignende fremgangsmåter kan brukes for å endre meiose.

Ved bestemte utførelsesformer kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen brukes til å modulere mitotisk spindeldannelse og derved forårsake langvarig cellesyklusstans i mitose. Med "modulere" er det her ment å endre mitotisk spindeldannelse, inkludert å øke og redusere spindeldannelse. Med "mitotisk spindeldannelse" er det her ment organisering av mikrotubuli til bipolare strukturer ved hjelp av mitotiske kinesiner. Med "mitotisk spindel-

dysfunksjon" er det her ment mitotisk stans og monopolar spindeldannelse. Ved bestemte utførelsesformer kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes til å binde seg til og/eller modulere aktiviteten til et mitotisk kinesin. Ved en utførelsesform er det mitotiske kinesin et medlem av bimC-underfamilien av mitotiske kinesiner, som beskrevet i US patentskrift nr. 6 284 480. Ved en ytterligere utførelsesform er det mitotiske kinesin human-KSP, selv om aktiviteten til mitotiske kinesiner fra andre organismer også kan moduleres ved hjelp av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse. I denne sammenheng betyr modulere enten å øke eller redusere spindelpolseparasjon, forårsake feildannelse, det vil si utspredning, av mitotiske spindelpoler, eller på annen måte forårsake morfologisk perturbasjon av den mitotiske spindel. Også inkludert innenfor definisjonen av KSP for disse formål er varianter og/eller fragmenter av KSP. I tillegg kan andre mitotiske kinesiner hemmes ved hjelp av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Ved bestemte utførelsesformer kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes til å behandle unormale eller uønskede celleveksttilstander, slik som cellulære proliferative sykdommer, f.eks. kreft, hyperplasier, restenose, hjertehypertrofi, immunforstyrrelser, infeksjøs sykdom, sopp- eller andre eukaryotinfeksjoner, inflammatoriske sykdommer, artritt, implantatavvisning, inflammatorisk tarmsykdom, proliferasjon induisert etter medisinske prosedyrer, inkludert kirurgi, angioplastikk og lignende, ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1 eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav.

Uttrykkene "unormal cellevekst" og "hyperproliferativ forstyrrelse" brukes om hverandre i denne søknaden og henviser, med mindre annet er angitt, til cellevekst som er uavhengig av normale regulatormekanismer (f.eks. tap av kontaktinhibering). Eksempler på unormale cellevekstforhold omfatter kreft, autoimmunsykdom, artritt, implantatavvisning, inflammatorisk tarmsykdom eller proliferasjon induisert etter en medisinsk prosedyre.

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" betyr en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som (i) behandler eller forhindrer den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse; (ii) svekker, lindrer eller fjerner ett eller flere symptomer på den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse; eller (iii) forhindrer eller forsinker utbruddet av ett eller flere symptomer på den bestemte sykdom, tilstand eller forstyrrelse som er

beskrevet her. I tilfellet med kreft kan den terapeutisk effektive mengde av legemidlet redusere antallet kreftceller; redusere tumorstørrelsen; hemme (det vil si nedsette i en viss utstrekning og fortrinnsvis stanse) kreftcelleinfiltrasjon i perifere organer; hemme (det vil si i noen grad nedsette og fortrinnsvis stanse) tumormetastase; hemme i noen grad

5 tumorvekst; og/eller lindre i noen grad ett eller flere av symptomene forbundet med kreften. I den grad legemidlet kan forhindre vekst og/eller drepe eksisterende kreftceller, kan det være cytostatisk og/eller cytotoxisk. For kreftterapi kan effektiviteten måles f.eks. ved å fastlegge tiden frem til sykdomsprogresjon (TTP) og/eller bestemme responsgraden (RR).

Det vil forstås at i noen tilfeller behøver ikke cellene å være i en hyper- eller

10 hypoproliferasjonstilstand (unormal tilstand), men fortsatt kreve behandling. Under sårheling kan f.eks. cellene proliferere "normalt", men proliferasjonsforbedring kan være ønsket. Likeledes kan, som omtalt ovenfor, celler på jordbruksområdet være i en "normal" tilstand, men proliferasjonsmodulering kan være ønsket for å øke en avling ved direkte å øke vekst av en avling eller ved å hemme veksten av en plante eller organisme som påvirker

15 avlingen ugunstig. Ved bestemte utførelsesformer omfatter således foreliggende oppfinnelse anvendelse på celler eller individer som plages av eller eventuelt kan bli plaget av hvilken som helst av disse forstyrrelsene eller tilstandene.

Beskrivelsen omtaler også et farmasøytisk preparat for behandlingen av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, som omfatter en terapeutisk effektiv mengde

20 av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer. Ved bestemte utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat for behandlingen av faste tumorer, slik som hud-, bryst-, hjerne-, livmorhalskarsinomer, testikkelkarsinomer etc. Nærmere bestemt omfatter kreftsykdommer som kan behandles

25 ved hjelp av preparatene og fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen til, hjerte: sarkom (angiosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom, liposarkom), myxom, rabdomyom, fibrom, lipom og teratom; lunge: bronkogen karsinom (skjellcelle, udiffereinsierte småceller, udiffereinsierte storceller, adenokarsinom), alveolkarsinom (bronkiolart), bronkieadenom, sarkom, lymfom, kondromatøst hamartom, mesoteliom; mage- og tarmkanal: spiserør

30 (skjellcellekarsinom, adenokarsinom, leiomyosarkom, lymfom), mage (karsinom, lymfom, leiomyosarkom), bukspyttkjertel (kanaladenokarsinom, insulinom, glukagonom, gastrinom, karsinoidtumorer, vipom), tynntarm (adenokarsinom, lymfom, karsinoidtumorer, Karposis sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), tykktarm (adenokarsinom, tubulært adenom, tarmtottadenom, hamartom, leiomyom); kjønns- og urinveiene: nyre

35 (adenokarsinom, Wilms tumor [nefroblastom], lymfom, leukemi), urinblære og urinleder (skjellcellekarsinom, overgangscellekarsinom, adenokarsinom), prostata (adenokarsinom, sarkom), testikler (seminom, teratom, embryonalt karsinom, teratokarsinom, koriokarsinom, sarkom, interstitielt cellekarsinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoidtumorer, lipom); lever: hepatom (hepatocellulært karsinom), cholangiokarsinom, hepatoblastom, angio-

sarkom, hepatocellulært adenom, hemangiom; ben: osteogent sarkom (osteosarkom), fibrosarkom, ondartet fibrøst histiocytom, kondrosarkom, Ewings sarkom, ondartet lymfom (retikulumcellesarkom), multippelmyelom, ondartet kjempecelletumorkordom, osteo-
 5 chronfoma (osteokartilaginøse eksostoser), godartet kondrom, kondroblastom, kondro-
 myxofibrom, osteoidosteom og kjempecelletumorer; nervesystem: kranium (osteom, hemangiom, granulom, xantom, osteitis deformans), hjernehinne (meningioma, meningio-
 sarkom, gliomatose), hjerne (astrocytom, medulloblastom, gliom, ependymom, germinom [pinealom], glioblastoma multiform, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom, kongenitaltumorer), ryggmarg (neurofibrom, meningioma, gliom, sarkom); gynekologisk:
 10 livmor (endometriumkarsinom), livmorhals (livmorhalskarsinom, pretumorlivmorhals-
 dysplasi), eggstokker (eggstokkarsinom [serøst cystadenokarsinom, mukinøst cystadenokarsinom, uklassifisert karsinom], granulosa-tekalcelletumorer, Sertoli-Leydig-celletumorer, dysgerminom, ondartet teratom), vulva (skjellcellekarsinom, intraepitelkarsinom, adenokarsinom, fibrosarkom, melanom), vagina (klarcellekarsinom, skjellcellekarsinom, botryoid-
 15 sarkom [embryonalt rhabdomyosarkom], eggledere (karsinom); hematologisk: blod (myeloidleukemi [akutt og kronisk], akutt lymfoblastisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, myeloproliferative sykdommer, multippelmyelom, myelodysplastisk syndrom), Hodgkins sykdom, non-Hodgkins lymfom [ondartet lymfom]; hud: ondartet melanom, basalcellekarsinom, skjellcellekarsinom, Karposis sarkom, moles dysplastisk nevi, lipom,
 20 angioma, dermatofibrom, keloider, psoriasis; og binyrer: neuroblastom. Uttrykket "kreftcelle" omfatter, slik det her er brukt, en celle angrepet av hvilken som helst av de ovenfor identifiserte tilstander.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret
 25 en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav. Ved bestemte utførelsesformer vedrører fremgangsmåten behandlingen av kreftsykdommer, inkludert de ovenfor identifiserte tilstander.

Beskrivelsen omtaler også et preparat for behandlingen av en hyper-
 30 proliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav, i kombinasjon med et antitumormiddel valgt blant mitotiske inhibitorer, alkyliseringsmidler, antimetabolitter, antisense-DNA eller -RNA, inter-
 kalerende antibiotika, vekstfaktorinhibitorer, signaloverføringsinhibitorer, cellesyklus-
 35 inhibitorer, enzyminhibitorer, retinoidreseptormodulatorer, proteasominhibitorer, topoisomeraseinhibitorer, biologisk respons-modifiseringsmidler, antihormoner, angiogeneseinhibitorer, antiandrogener, målrettede antistoffer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer og prenylproteintransferaseinhibitorer.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav, i kombinasjon med et antitumormiddel valgt blant mitotiske inhibitorer, alkyleringsmidler, antimetabolitter, antisense-DNA eller -RNA, interkalerende antibiotika, vekstfaktorinhibitorer, signaloverføringsinhibitorer, cellesyklusinhibitorer, enzyminhibitorer, retinoidreseptormodulatorer, proteasominhibitorer, topoisomeraseinhibitorer, biologisk respons-modifiseringsmidler, antihormoner, angiogeneseinhibitorer, antiandrogener, målrettede antistoffer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer og prenylproteintransferaseinhibitorer.

Denne beskrivelsen omtaler også et farmasøytisk preparat for hemming av unormal cellevekst hos et pattedyr, som omfatter en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav, i kombinasjon med en mengde av et kjemoterapeutikum, hvor mengdene av forbindelsen, saltet, solvatet eller prolegemidlet og det kjemoterapeutiske midlet til sammen er effektiv ved hemming av unormal cellevekst. Mange kjemoterapeutika er kjent fra tidligere. Ved bestemte utførelsesformer velges kjemoterapeutikumet blant mitotiske inhibitorer, alkyleringsmidler, antimetabolitter, antisense-DNA eller -RNA, interkalerende antibiotika, vekstfaktorinhibitorer, signaloverføringsinhibitorer, cellesyklusinhibitorer, enzyminhibitorer, retinoidreseptormodulatorer, proteasominhibitorer, topoisomeraseinhibitorer, biologisk respons-modifiseringsmidler, antihormoner, angiogeneseinhibitorer, antiandrogener, målrettede antistoffer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer og/eller prenylproteintransferaseinhibitorer.

Denne oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for hemming av unormal cellevekst hos et pattedyr eller behandling av hyperproliferativ forstyrrelse, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til pattedyret en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, metabolitt, solvat eller prolegemiddel derav, i kombinasjon med strålebehandling, hvor mengdene av forbindelsen, saltet, solvatet eller prolegemidlet i kombinasjon med strålebehandlingen er effektiv ved hemming av unormal cellevekst eller behandling av den hyperproliferative forstyrrelse hos pattedyret. Teknikker for administrering av strålebehandling er kjent fra tidligere, og disse teknikkene kan brukes i kombinasjonsbehandlingen som er beskrevet her. Administreringen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i denne kombinasjonsbehandlingen kan bestemmes som beskrevet her.

Det menes at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan gjøre unormale celler mer følsomme for behandling med stråling for de formål å drepe og/eller hemme veksten av slike celler. Denne beskrivelsen omtaler følgelig videre en fremgangsmåte for å sensitivisere unormale celler hos et pattedyr for behandling med stråling, som omfatter å administrere til pattedyret en mengde av en forbindelse ifølge den

foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav, hvor mengden er effektiv når det gjelder å sensitivisere unormale celler for strålebehandling. Mengden av forbindelsen, saltet, solvatet, metabolitten eller prolegemidlet som skal anvendes ved denne fremgangsmåten, kan bestemmes i henhold til midler for å sikre effektive mengder av slike forbindelser som beskrevet her, eller ved hjelp av metoder som er kjent for dem med fagkunnskaper på området.

Beskrivelsen omtaler også farmasøytiske preparater og fremgangsmåter for anvendelse derav for hemming av unormal cellevekst hos et pattedyr, som omfatter å administrere til et pattedyr som trenger det, en mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav, og en mengde av ett eller flere stoffer valgt blant antiangiogenesemidler, signaloverføringsinhibitorer og antiproliferative midler, i mengder som er effektive for å hemme unormal cellevekst.

For eksempel kan det anvendes antiangiogenesemidler, slik som inhibitorer av MMP-2 (matriksmetalloproteinase 2), inhibitorer av MMP-9 (matriksmetalloproteinase 9) og inhibitorer av COX-II (syklooksygenase II) sammen med en forbindelse eller farmasøytiske preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på anvendbare COX-II-inhibitorer omfatter CELEBREX (alekoksib), BEXTRA (valdekoksib), Arcoxia (etorikoksib), Prexige (lumirakoksib) og Vioxx (rofekoksib). Eksempler på MMP-2- og MMP-9-inhibitorer er dem med liten eller ingen aktivitet som hemmer MMP-1, og omfatter dem som selektivt hemmer MMP-2 og/eller MMP-9 i forhold til de øvrige matriksmetalloproteinaserne (det vil si MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 og MMP-13).

Beskrivelsen omtaler også et preparat for behandling av uønsket cellevekst, f.eks. en soppinfeksjon, hos et pattedyr, som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav. Ved bestemte utførelsesformer modulerer preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse aktiviteten til soppmedlemmene av bimC-kinesinundergruppen, som er beskrevet i US patentskrift nr. 6 284 480.

Beskrivelsen omtaler også en fremgangsmåte for behandling av uønsket cellevekst, f.eks. en soppinfeksjon, hos et pattedyr, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptabelt salt, prolegemiddel, metabolitt eller solvat derav.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre legemidler og behandlinger som brukes ved behandlingen av sykdomstilstander som vil ha fordel av hemmingen av KSP-kinesin. For eksempel kan en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen appliseres i kombinasjon med ett eller flere andre antitumorstoffer, inkludert mitotiske inhibitorer, slik som vinblastin; alkyleringsmidler, slik som cisplatin, karboplatin og syklofosfamid; antimetabolitter, slik som 5-fluoruracil, cytosinarabinsid og hydroksyurea; en av de foretrukne antimetabolitter beskrevet i

europeisk patentsøknad nr. 239362, slik som N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-metyl-4-oksokinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamino]-2-tenoyl)-L-glutaminsyre; antisense-RNA og -DNA-oligo-nukleotider, slik som G3139, ODN698 og GEM231; vekstfaktorinhibitorer; MEK-inhibitorer; signaloverføringsinhibitorer, slik som midler som kan hemme EGFR-responser (epidermal vekstfaktorreseptor), slik som EGRF-antistoffer, EGF-antistoffer og molekyler som er EGFR-inhibitorer, slik som forbindelsene ZD-1839 (AstraZeneca) og BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim); VEGF-inhibitorer, slik som SU-6668 (Sugen, Inc., South San Francisco, CA) eller det monoklonale anti-VEGF-antistoff avestin (Genentech, Inc., South San Francisco, CA); cellesyklusinhibitorer; interkalerende antibiotika, slik som adriamycin og bleomycin;

10 enzymer, f.eks. interferon; retinoidreseptormodulatorer, slik som bexaroten, ILX23-7553 og N-4-karboksyfenylretinamid; proteasominhibitorer, slik som laktacystin og bortezomib; topoisomeraseinhibitorer, slik som topotekan, rebutekan og teniposid; antihormon, slik som antiøstrogener, slik som Nolvadex (tamoksifen); antiandrogener, slik som Casodex (4'-cyano-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroksy-2-metyl-3'-(trifluormetyl)propionanilid);

15 terapeutiske midler rettet mot monoklonalt antistoff som har cytotoksiske midler eller radioisotoper bundet til et kreftcellespesifikt eller målcellespesifikt monoklonalt antistoff; inhibitorer av HMG-CoA-reduktase (3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA-reduktase), slik som simvastatin (ZOCOR) og atorvastatin (LIPITOR); prenylproteintransferaseinhibitorer; inhibitorer av proteinkinaser som overfører cellesyklusjekkpunktsignaler (f.eks. ART-, ARM-,

20 Chk1- og Chk2-kinasene, cdk- og cdc-kinase), slik som 7-hydroksystaurosporin, flavopiridol og CYC202 (Cyclacel); og inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon, hvor slike kinaser omfatter Polo-lignende kinaser og aurorakinase. Slik forent behandling kan oppnås ved hjelp av samtidig, sekvensvis eller separat dosering av de enkelte behandlingskomponenter.

25 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes i kombinasjon med andre kjente inhibitorer av mitotiske kinesiner. Eksempler på inhibitorer av mitotiske kinesiner, og særlig det mitotiske humankinesin KSP, omfatter inhibitorer som er beskrevet i PCT-publikasjonene WO 01/30768, WO 01/98278, WO 03/050064, WO 03/050122, WO 03/049527, WO 03/049679, WO 03/049678, WO 03/051854, WO 03/39460

30 WO 03/079973, WO 03/088903, WO 03/094839, WO 03/097053, WO 03/099211, WO 03/099286, WO 03/103575, WO 03/105855, WO 03/106426, WO 04/032840, WO 04/034879, WO 04/037171, WO 04/039774, WO 04/055008, WO 04/058148, WO 04/058700, WO 04/064741, WO 04/092147, WO 04/111023, WO 04/111024, WO 05/035512, WO 05/017190, WO 05/018547 og WO 05/019206. Eksempler på slike

35 inhibitorer omfatter (2S)-4-(2,5-difluorfenyl)-N-[(3S,4S)-3-fluor-1-metylpiperidin-4-yl]-2-(hydroksymetyl)-N-metyl-2-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksamid; (2S)-4-(2,5-difluorfenyl)-N-[(3S,4R)-3-fluor-1-metylpiperidin-4-yl]-2-(hydroksymetyl)-N-metyl-2-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksamid; (2S)-4-(2,5-difluorfenyl)-N-[(3R,4S)-3-fluor-1-metylpiperidin-4-yl]-2-(hydroksymetyl)-N-metyl-2-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksamid,

(2S)-4-(2,5-difluorfenyl)-N-[(2R,4R)-2-(fluormetyl)-1-metylpiiperidin-4-yl]-2-(hydroksy-metyl)-N-metyl-2-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksamid og (2S)-4-(2,5-difluorfenyl)-N-[(3R,4S)-3-fluor-1-metylpiiperidin-4-yl]-N-metyl-2-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-karboksamid.

5 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes ved behandlingen av kreft i kombinasjon med forbindelser som ikke er antitumorforbindelser. For eksempel kan en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen anvendes i kombinasjon med ett eller flere stoffer, inkludert PPAR- γ - og PPAR- δ -agonister, slik som troglitazon, genterapimidler og inhibitorer av medfødt multilegemiddelresistens (f.eks. p-glykoproteininhibitorer).

10 En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes sammen med antiemetiske midler til å behandle kvalme eller emese, ved hjelp av samtidig, sekvensvis eller separat dosering av de enkelte behandlingskomponentene.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres i kombinasjon med et middel som er anvendbart ved behandlingen av anemi, slik som epoetin-alfa, ved hjelp av samtidig, sekvensvis eller separat dosering av de enkelte behand-

15 lingskomponentene.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres i kombinasjon med et middel som er anvendbart ved behandlingen av nøyтроpeni, ved hjelp av samtidig, sekvensvis eller separat dosering av de enkelte behandlingskomponentene. Et

20 slikt nøyтроpenibehandlingsmiddel er f.eks. en hematopoesevekstfaktor som regulerer produksjonen og funksjonen av nøyтроfiler, slik som en human granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G-CSF). Et eksempel på en G-CSF er filgrastim.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse kan også administreres i kombinasjon med et immunologisk forbedrende legemiddel, slik som levamisol, isoprinosin

25 og Zadaxin, ved hjelp av samtidig, sekvensvis eller separat dosering av de enkelte behandlingskomponentene.

Videre er det tilveiebrakt en forbindelse med formlene i krav 1 for anvendelse som et medikament ved behandlingen av sykdommene eller tilstandene som er beskrevet ovenfor, hos et varmblodig dyr, slik som et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av slik

30 sykdom eller tilstand. Også tilveiebrakt er anvendelsen av en forbindelse med formlene III-IV ved fremstillingen av et medikament for behandlingen av sykdommene og tilstandene som er beskrevet ovenfor, hos et varmblodig dyr, slik som et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av slik forstyrrelse.

Uttrykket "behandle" betyr, slik det er brukt her, med mindre annet er angitt,

35 reversering, lindring, hemming av utviklingen av eller forhindring av forstyrrelsen eller tilstanden som uttrykket gjelder for, eller ett eller flere symptomer på slik forstyrrelse eller tilstand. Uttrykket "behandling" henviser, slik det er brukt her, med mindre annet er angitt, til handlingen å behandle, slik "behandle" er definert umiddelbart ovenfor. "Behandle" er ment å bety i det minste døyvingen av en sykdomstilstand hos et pattedyr, slik som et

menneske, og omfatter modulering og/eller hemming av sykdomstilstanden og/eller lindring av sykdomstilstanden.

Ved behandling av et individ vil det forstås at det bestemte doseringsnivå og doseringshyppigheten for ethvert bestemt individ kan variere og vil avhenge av mange forskjellige faktorer, inkludert aktiviteten av den bestemte forbindelse med formlene i krav 1, arten, alderen, kroppsvekten, den generelle helsetilstand, kjønnnet og kosten til individet, administreringsmåten og -tiden, utskillingshastigheten, legemiddelkombinasjonen og alvorligheten av den bestemte tilstand, men kan i alle fall bestemmes rutinemessig av en person med fagkunnskaper på området.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres ved hjelp av hvilken som helst vei som er passende for tilstanden som skal behandles. Egnede veier omfatter parenteral administrering (inkludert subkutan, intramuskulær, intravenøs, intraarteriell, intradermal, intratekal og epidural), transdermal, rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), f.eks. ved hjelp av bolusinjeksjon eller kontinuerlig innsprøyting. Andre egnede områder omfatter vaginal, intraperitoneal, intrapulmonal, oral og intranasal administrering. Alternativt kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres topisk (f.eks. til huden) for behandlingen av en topisk tilstand, slik som en soppinfeksjon i huden. Det vil forstås at den foretrukne vei kan variere f.eks. med tilstanden til mottakeren. Når forbindelsen administreres oralt, kan den være formulert som en pille, kapsel, tablett etc. sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens. Når forbindelsen administreres parenteralt, kan den være formulert sammen med et farmasøytisk akseptabelt, parenteralt vehikkel, og i en injiserbar endoseform, som nærmere angitt nedenfor.

For å bruke en forbindelse med formlene i krav 1 eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav til den terapeutiske behandling (inkludert profylaktisk behandling) av pattedyr, inkludert mennesker, formuleres den normalt i overensstemmelse med standard farmasøytisk praksis som et farmasøytisk preparat. Ifølge dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formlene i krav 1 eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav, sammen med en farmasøytisk akseptabel fortyner eller bærer.

For å fremstille de farmasøytiske preparatene ifølge denne oppfinnelsen blandes en terapeutisk eller profylaktisk effektiv mengde av en forbindelse med formlene i krav 1 eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, metabolitt eller prolegemiddel derav (alene eller sammen med et ytterligere terapeutisk middel, som beskrevet her), intimt, f.eks. med en farmasøytisk akseptabel bærer i henhold til vanlige farmasøytiske komponderings-teknikker for å fremstille en dose. En bærer kan ha mange forskjellige former, avhengig av formen til preparatet som er ønsket for administrering, f.eks. oral eller parenteral. Eksempler på egnede bærere omfatter hvilket som helst og alle løsemidler, dispersjonsmedier, adjuvanter, beleggingsmidler, antibakterielle og antifungale midler, isotoniske og

absorpsjonsforsinkende midler, søtningsmidler, stabiliseringsmidler (for å fremme langvarig lagring), emulgeringsmidler, bindemidler, fortykningsmidler, salter, konserveringsmidler, løsemidler, dispersjonsmedier, belegg, antibakterielle og antifungale midler, isotoniske og absorpsjonsforsinkende midler, smaksmidler og forskjellige materialer, slik som buffere og absorbenter, som kan være nødvendige for å fremstille et bestemt terapeutisk preparat. Anvendelsen av slike medier og midler sammen med farmasøytisk aktive stoffer er godt kjent på fagområdet. Bortsett fra såfremt et vanlig medium eller middel er uforenlig med en forbindelse med formlene i krav 1, er dets anvendelse i de terapeutiske sammensetningene og preparatene omfattet. Supplerende aktive bestanddeler kan også inkorporeres i sammensetningene og preparatene, som beskrevet her.

De farmasøytiske preparatene kan være i form av en steril, injiserbar vann- eller oljesuspensjon som kan formuleres i overensstemmelse med kjente fremgangsmåter ved å anvende ett eller flere av de passende dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler nevnt ovenfor. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved å anvende de egnede dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparat kan også være en steril, injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk, parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsemiddel, slik som en løsning i 1,3-butandiol, eller fremstilt som et lyofilisert pulver. Blant de akseptable vehiklene og løsemidlene som kan anvendes, er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg kan sterile faste oljer på vanlig måte anvendes som et løsemiddel eller oppslemmingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst blandet fast olje anvendes, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan slike fettsyrer som oljesyre likeledes anvendes ved fremstillingen av injiserbare løsninger. Injiserbare løsninger eller mikroemulsjoner kan innføres i en pasients blodstrøm ved hjelp av lokal bolusinjeksjon. Alternativt kan det være fordelaktig å administrere løsningen eller mikroemulsjonen på en slik måte at det opprettholdes en konstant omløpskonsentrasjon av forbindelsen. For å opprettholde en slik konstant konsentrasjon kan det benyttes en kontinuerlig intravenøs avleveringsanordning. Et eksempel på en slik anordning er DeltecCADD-PLUS, modell 5400 intravenøs pumpe.

Preparatene ifølge oppfinnelsen kan også være i en form egnet for oral anvendelse (f.eks. som tabletter, sugetabletter, harde eller myke kapsler, vann- eller oljesuspensjoner, emulsjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, siruper eller eliksirer) for topisk anvendelse (f.eks. som kremer, salver, geler eller vann- eller oljeløsninger eller -suspensjoner), for administrering ved inhalasjon (f.eks. som et finmalt pulver eller en flytende aerosol), for administrering ved innblåsing (f.eks. som et finmalt pulver) eller for parenteral administrering (f.eks. som en steril vann- eller oljeløsning for intravenøs, subkutan eller intramuskulær dosering, eller som et suppositorium for rektal dosering). For eksempel kan preparater ment for oral anvendelse inneholde f.eks. ett eller flere farge-, søtnings-, smaks- og/eller konserveringsmidler.

Egnede farmasøytisk akseptable eksipienser for en tablettformulering omfatter f.eks. inerte fortynningsmidler, slik som laktose, natriumkarbonat, kalsiumfosfat eller kalsiumkarbonat; granulerings- og desintegreringsmidler, slik som maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, slik som stivelse; smøremidler, slik som magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum; konserveringsmidler, slik som etyl- eller propyl-p-hydroksybenzoat; og antioksidanter, slik som askorbinsyre. Tablettformuleringer kan være ubelagte eller belagte, enten for å modifisere deres desintegrasjon og den etterfølgende absorpsjon av den aktive bestanddel i mage- og tarmkanalen eller for å forbedre deres stabilitet og/eller utseende, i begge tilfellene ved å anvende vanlige beleggmidler og fremgangsmåter som er godt kjent på fagområdet.

Preparater for oral anvendelse kan være i form av harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med et inert fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med vann eller en olje, slik som peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder generelt den aktive bestanddel i finmalt form sammen med ett eller flere oppslemmingsmidler, slik som natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragantgummi og akasiegummi; dispergerings- eller fuktemidler, slik som lecitin; eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid med fettsyrer (f.eks. polyoksyetylenstearat); eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med langkjedede, alifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylenoksyecetanol; eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med delestere avledet fra fettsyrer og en heksitol, slik som polyoksyetylenorbitolmonooleat; eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med delestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. polyetylenorbitolmonooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler (slik som etyl- eller propyl-p-hydroksybenzoat, antioksidanter (slik som askorbinsyre), fargemidler, smaksmidler og/eller søtningsmidler (slik som sukrose, sakkarin eller aspartam).

Oljesuspensjoner kan formuleres ved å oppslemme den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje (slik som jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje) eller i en mineralolje (slik som flytende parafin). Oljesuspensjonene kan også inneholde et slikt fortykningsmiddel som bievoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler, slik som dem angitt ovenfor, og smaksmidler kan være tilsatt for å tilveiebringe et velsmakende oralt preparat. Disse preparatene kan konserveres ved tilsetningen av en antioksidant, slik som askorbinsyre.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann inneholder generelt den aktive bestanddel sammen med et dispergerings- eller fuktemiddel, oppslemmingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og oppslemmingsmidler er eksemplifisert ved

hjelp av dem som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienser, slik som søtnings-, smaks- og fargemidler, kan også være til stede.

De farmasøytiske preparatene ifølge beskrivelsen kan også være i form av olje- i-vannemulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, slik som olivenolje eller jordnøttolje, eller en mineralolje, slik som f.eks. flytende parafin, eller en blanding av hvilke som helst av disse. Egnede emulgeringsmidler kan f.eks. være naturlig forekommende gummier, slik som akasiegummi eller tragantgummi, naturlig forekommende fosfatider, slik som soyabønne, lecitin, estere eller delestere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider (f.eks. sorbitanmonooleat), og kondensasjonsprodukter av de nevnte delestere med etylenoksid, slik som polyoksyetylsorbitanmonooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings-, smaks- og konserveringsmidler.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, slik som glyserol, propylenglykol, sorbitol, aspartam eller sukrose, og kan også inneholde et lindrende middel, konserveringsmiddel, smaks- og/eller fargemiddel.

Suppositoriumformuleringer kan fremstilles ved å blande den aktive bestanddel med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved vanlige temperaturer, men flytende ved rektaltemperaturen og derfor vil smelte i endetarmen slik at legemidlet frigis. Egnede eksipienser omfatter f.eks. kakaosmør og polyetylenglykoler.

Topiske formuleringer, slik som kremer, salver, geler og vann- eller oljeløsninger eller -suspensjoner, kan generelt erholdes ved å formulere en aktiv bestanddel sammen med et vanlig topisk akseptabelt vehikkel eller fortynner ved å anvende vanlige fremgangsmåter som er godt kjent på fagområdet.

Preparater for administrering ved innblåsing kan være i form av et finmalt pulver inneholdende partikler med gjennomsnittlig diameter på f.eks. 30 µm eller mye lavere, hvor selve pulveret omfatter enten aktiv bestanddel alene eller fortynnet med én eller flere fysiologisk akseptable bærere, slik som laktose. Pulveret for innblåsing oppbevares så på bekvem måte i en kapsel som inneholder f.eks. 1-50 mg aktiv bestanddel for anvendelse med en turboinhalatoranordning, slik som brukt for innblåsing av det kjente midlet natriumkromglykat.

Preparater for administrering ved inhalasjon kan være i form av en vanlig trykksatt aerosol ordnet for å dispensere den aktive bestanddel enten som en aerosol inneholdende findelte faste eller flytende dråper. Vanlige aerosoldrivmidler, slik som flyktige fluorerte hydrokarboner eller hydrokarboner, kan anvendes, og aerosolanordningen er passende ordnet til å dispensere en utmålt mengde aktiv bestanddel.

Preparater for transdermal administrering kan være i form av de transdermale hudplastre som er godt kjent for fagfolk på området.

For ytterligere informasjon vedrørende formuleringer, se kapittel 25.2 i bind 5 av Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Preparatene kan emballeres i endose- eller flerdosebeholdere, f.eks. lukkede ampuller og rør, og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som bare krever tilsetning av den sterile flytende bærer, f.eks. vann, for injeksjon umiddelbart før bruk. Improviserte injeksjonsløsninger og suspensjoner fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av den typen som er beskrevet tidligere. Foretrukne endoseformuleringer er slike som inneholder en daglig dose eller enhetsdaglig underdose, som angitt ovenfor, eller en passende fraksjon derav, av den aktive bestanddel.

Mengden av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen som kombineres med én eller flere eksipienser for å fremstille en enkelt doseringsform, vil nødvendigvis variere, avhengig av det behandlede individ, alvorligheten av forstyrrelsen eller tilstanden, administreringshastigheten, disponeringen av forbindelsen og den foreskrivende leges bedømmelse. Ved bestemte utførelsesformer administreres en egnet mengde av en forbindelse med formlene i krav 1 til et pattedyr som gjennomgår behandling for kreft. Administrering ved bestemte utførelsesformer finner sted i en mengde mellom ca. 0,001 mg/kg kroppsvekt og ca. 60 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Ved en annen utførelsesform skjer administrering i en mengde mellom 0,5 mg/kg kroppsvekt og ca. 40 mg/kg kroppsvekt pr. dag. I noen tilfeller kan doseringsnivåer under den nedre grense i det ovenfor nevnte området være mer enn passende, mens det i andre tilfeller kan anvendes enda større doser uten å forårsake noen skadelig bivirkning, forutsatt at slike større doser først oppdeles i flere små doser for administrering gjennom dagen. For ytterligere informasjon vedrørende administreringsveier og doseringsregimer, se kapittel 25.3 i bind 5 av Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Størrelsen på dosen for terapeutiske eller profylaktiske formål av en forbindelse med formlene i krav 1 vil naturlig nok variere i henhold til typen og alvorligheten av tilstandene, alderen og kjønnnet til dyret eller pasienten, og administreringsveien, i overensstemmelse med godt kjente prinsipper innen medisin.

Beskrivelsen omtaler også en fremstilt artikkel eller et "sett" som inneholder materialer som kan anvendes til behandlingen av forstyrrelsene beskrevet ovenfor. Ved bestemte utførelsesformer omfatter settet en beholder som omfatter en forbindelse med formlene i krav 1. Ved bestemte utførelsesformer omtaler beskrivelsen et sett for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse. Ved en annen utførelsesform omtaler beskrivelsen et sett for behandling eller profylakse av en sopp- eller annen eukaryotinfeksjon. Settet kan videre omfatte en merkelapp eller et pakningsvedlegg på eller i forbindelse med beholderen. Ved bestemte utførelsesformer angir merkelappen eller pakningsvedlegget at preparatet som omfatter en forbindelse med formlene i krav 1, kan anvendes f.eks. til å behandle en hyperproliferativ forstyrrelse, eller for å behandle en sopp- eller annen eukaryotinfeksjon. Merkelappen eller pakningsvedlegget kan også angi at preparatet kan anvendes til å behandle andre forstyrrelser.

Ved bestemte utførelsesformer omfatter settet videre en beholder. Egnede beholdere omfatter f.eks. flasker, rør, sprøyter, blisterpakning etc. Beholderen kan være dannet av mange forskjellige materialer, slik som glass eller plast. Beholderen inneholder en forbindelse med formlene i krav 1 eller farmasøytisk formulering derav i en mengde som er effektiv for behandling av tilstanden, og kan ha en steril atkomståpning (f.eks. kan behol-
5 deren være en pose for intravenøs løsning eller et rør med en kork som kan perforeres ved hjelp av en hypodermisk injeksjonsnål).

Alternativt eller i tillegg kan settet videre omfatte en andre beholder som omfatter en farmasøytisk akseptabel buffer, slik som bakteriostatisk vann for injeksjon (BWFI), fosfatbufret saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning. Det kan videre omfatte
10 andre materialer som er ønskelig ut fra et kommersielt og brukermessig synspunkt, inkludert andre bufferstoffer, fortynningsmidler, filtre, nåler og sprøyter.

Settet kan videre omfatte retningslinjer for administreringen av forbindelsen med formlene i krav 1 og den andre farmasøytiske formulering dersom den er til stede. For eksempel kan settet, dersom settet omfatter et første preparat som omfatter en forbindelse
15 med formlene i krav 1 og en andre farmasøytisk formulering, videre omfatte retningslinjer for den samtidige, sekvensvise eller separate administrering av det første og andre farmasøytiske preparat til en pasient som trenger det.

I henhold til bestemte utførelsesformer kan settet omfatte (a) en første beholder med en forbindelse med formlene i krav 1 inneholdt deri; og eventuelt (b) en andre beholder med en andre farmasøytisk formulering inneholdt deri, hvor den andre farmasøytiske formulering omfatter en andre forbindelse som f.eks. har antihyperproliferativ eller antifungal aktivitet. Alternativt eller i tillegg kan settet videre omfatte en tredje beholder som omfatter en farmasøytisk akseptabel buffer, slik som bakteriostatisk vann for injeksjon
20 (BWFI), fosfatbufret saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning. Det kan videre omfatte andre materialer som er ønskelig ut fra et kommersielt og brukermessig synspunkt, inkludert andre bufferstoffer, fortynningsmidler, filtre, nåler og sprøyter.

Ved bestemte andre utførelsesformer hvor settet omfatter en farmasøytisk formulering av en forbindelse med formlene i krav 1 og en andre formulering som omfatter et andre terapeutisk middel, kan settet omfatte en beholder for inneholdelse av de separate formuleringene, slik som en inndelt flaske eller en inndelt foliepakning; de separate preparatene kan imidlertid også være inneholdt i en eneste, ikke oppdelt beholder. Vanligvis omfatter settet retningslinjer for administreringen av de separate komponentene. Settformen er særlig fordelaktig når de separate komponentene administreres i forskjellige doseringsformer (f.eks. oral og parenteral), eller administreres ved forskjellige doseringsintervaller, eller når titrering av de enkelte komponentene i kombinasjonene er ønsket av
35 den foreskrivende lege.

Ved en annen utførelsesform er settene egnet for avleveringen av faste orale former av en forbindelse med formlene i krav 1, slik som tabletter eller kapsler. Et slikt sett

omfatter f.eks. et antall enhetsdoseringer. Slike sett kan omfatte et kort med doseringene innrettet i rekkefølgen for deres påtenkte bruk. Et eksempel på et slikt sett er en "blisterpakning". Blisterpakninger er godt kjent innen emballasjeindustrien, og er mye brukt for emballering av farmasøytiske enhetsdoseringsformer. Om ønsket kan det være tilveiebrakt et hukommelseshjelpemiddel, f.eks. i form av nummer, bokstaver eller andre markeringer, eller med et kalendervedlegg som angir dagene i behandlingsplanen hvor doseringene kan administreres.

Selv om forbindelsene med formlene i krav 1 hovedsakelig er av verdi som terapeutiske midler for anvendelse i varmblodige dyr (inkludert mennesker) er de også anvendbare bestandig når det er påkrevd å hemme effektene av KSP-kinesin. De er således også anvendbare som farmakologiske standarder i utviklingen av nye biologiske tester, og i letingen etter nye farmakologiske midler.

Representative forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse, som er omfattet av den foreliggende oppfinnelse, omfatter forbindelsene ifølge eksemplene og deres farmasøytisk akseptable salter, solvater, metabolitter eller prolegemidler derav. Eksemplene presentert nedenfor er ment å illustrerer bestemte utførelsesformer ifølge oppfinnelsen.

Eksempler

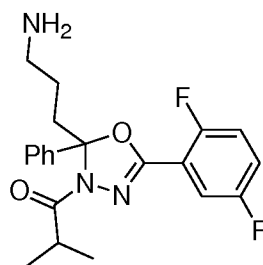
For å illustrere oppfinnelsen er de følgende eksempler tatt med.

I eksemplene beskrevet nedenfor er, med mindre annet er angitt, alle temperaturer angitt i grader Celsius. Reagenser ble innkjøpt fra kommersielle leverandører, slik som Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge, og ble brukt uten ytterligere rensing, med mindre annet er angitt. Tetrahydrofuran (THF), N,N-dimetylformamid (DMF), diklormetan (DCM), toluen, dioksan og 1,2-dikloretan (DCE) ble innkjøpt fra Aldrich i sikkert lukkede flasker og brukt slik de ble mottatt.

Reaksjonene angitt nedenfor ble generelt utført under et positivt nitrogen- eller argontrykk, eller med et tørkerør (med mindre annet er angitt) i vannfrie løsemidler, og reaksjonskolbene var vanligvis utstyrt med gummiskillevegger for innføringen av substrater og reagenser via sprøyte. Glasstøy ble ovnstørket og/eller varmetørket.

Kolonnekromatografi ble gjort på et Biotage-system (produsent: Dyax Corporation) med en silikagelkolonne, eller på en SepPak-silikainnsats (Waters).

^1H -NMR-spektra ble målt på et Varian-instrument som ble drevet ved 400 MHz. ^1H -NMR-spektra ble erholdt som CDCl_3 -, d_6 -DMSO-, CD_3OD - eller $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ -løsninger (rapportert i ppm) under anvendelse av trimetylsilan som referansestandard (0,00 ppm). Når det er rapportert flere topper, er de følgende forkortelser brukt: s (singlett), d (dublett), t (triplett), m (multiplett), br (utvidet), dd (dublett av dubletter), dt (dublett av tripletter). Koblingskonstanter er, når de er angitt, rapportert i Hertz (Hz).

Eksempel 1 (ikke ifølge oppfinnelsen)

5 Syntese av 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

Trinn AFremstilling av (4-okso-4-fenylbutyl)karbaminsyre-tert.-butylester

10 Til en løsning av 2-oksopyrrolidin-1-karboksytsyre-tert.-butylester (7,03 g, 38 mmol) i THF (130 ml) ble det tilsatt fenylmagnesiumbromid (1,0 M løsning, 50 ml) ved -78 °C. Etter omrøring i 2 timer ved -78 °C ble HCl (2 M, 35 ml) tilsatt for å stanse reaksjonen, reaksjonsblandingen ble så varmet opp til romtemperatur, og vannlaget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 100 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med
15 saltløsning (50 ml) og tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk 9,56 g (96 % utbytte) av det ønskede produkt.

Trinn BFremstilling av 2,5-difluorbenzosyrehydrazid

20 Til en løsning av 2,5-difluorbenzosyre (3,5 g, 22 mmol) i THF/DMF (20 ml/20 ml) ble det tilsatt EDCI (4,7 g, 24 mmol), DMAP (50 mg) og NH₂NHBoc (3,07 g, 23,2 mmol). Etter omrøring i 16 timer ble reaksjonen stanset med vann (30 ml), og reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (30 ml). Det organiske laget ble så vasket med HCl (0,5 M, 20 ml), mettet NaHCO₃ (20 ml) og saltløsning (20 ml). Det organiske laget
25 ble så tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk det urensede Boc-beskyttede produkt, som så ble løst i DCM (60 ml) ved 0 °C. TFA (50 ml) ble tilsatt til den ovenfor nevnte DCM-løsning. Etter omrøring i 2 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble løst i DCM (60 ml). Løsningen ble vasket med mettet NaHCO₃ (40 ml) og tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man
30 fikk det ønskede råprodukt.

Trinn CFremstilling av {4-[(2,5-difluorbenzoyl)hydrazono]-4-fenylbutyl}karbaminsyre-tert.-butylester

Til en løsning av (4-okso-4-fenylbutyl)karbaminsyre-tert.-butylester (3,2 g, 12,2 mmol) og 2,5-difluorbenzosyrehydrazid (2,1 g, 12 mmol) i EtOH (40 ml) ble det tilsatt HOAc (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble så varmet opp til reflux og omrørt i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt til romtemperatur og konsentrert, hvorved man fikk det

5 ønskede produkt (5,1 g).

Trinn D

Fremstilling av {3-[5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester

10 Til en løsning av {4-[(2,5-difluorbenzoyl)hydrazono]-4-fenylbutyl}karbaminsyre-tert.-butylester (420 mg, 1,01 mmol) i DCE (2 ml) ble det tilsatt isosmørsyreanhydrid (2 ml). Reaksjonsblandingen ble så forseglet og varmet opp til 110 °C, og det ble omrørt i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så avkjølt og konsentrert. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (12:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk

15 produktet (200 mg, 41 %).

Trinn E

Fremstilling av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

20 Til en løsning av {3-[5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (60 mg, 0,123 mmol) i DCM (2 ml) ved 0 °C ble det tilsatt TFA (1 ml). Etter omrøring i 10 minutter ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble rensset ved hjelp av preparativ tynnsjikt-kromatografi (10:1:0,2 EtOAc/MeOH/30 % NH₄OH), hvorved man fikk det ønskede

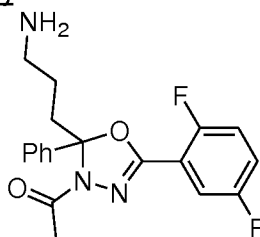
25 produkt (25 mg, 53 %).

MS-ESI(+) *m/z* 388 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,39 (m, 3 H), 7,18 (m, 2 H), 3,17 (m, 1 H, *J* = 7 Hz), 3,02 (m, 1 H), 2,8 (br, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 1,8 (br, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 1,13 (d, 3 H, *J* = 7 Hz).

30 De følgende forbindelser ble syntetisert på en lignende måte ved å anvende det passende hydrazid og anhydrid.

Eksempel 2 (ikke ifølge oppfinnelsen)



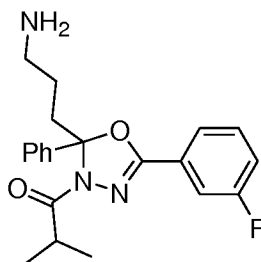
1-[2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]etanon

MS-ESI(+) m/z 360 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 7,18 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,7 (m, 2 H).

5

Eksempel 3 (ikke ifølge oppfinnelsen)



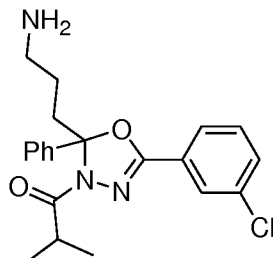
10 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

MS-ESI(+) m/z 370 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,56 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,2 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,05 (m, 1 H), 2,85 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 2,52 (m, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,17 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,11 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

15

Eksempel 4 (ikke ifølge oppfinnelsen)



20

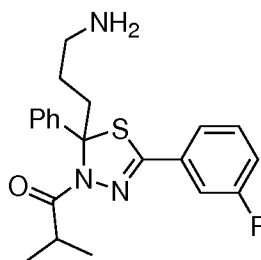
20 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

MS-ESI(+) m/z 386 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,54 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,4-7,34 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,05 (m, 1 H), 2,81 (br, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 2,39 (br, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,19 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,13 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

25

30

Eksempel 5

Syntese av 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

Trinn A

Fremstilling av {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester

Til en løsning av (4-okso-4-fenylbutyl)karbaminsyre-tert.-butylester (2,2 g, 8,5 mmol) i etanol/DCM (30 ml/10 ml) ble det tilsatt 3-fluortiobenzosyrehydrazid (Takasugi, J.J.; Buckwalter, B.L., europeisk patent EP 1004241, 2004) (1,2 g, 7,1 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 3 dager ble reaksjonsblandingen konsentrert og rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (20:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk produktet (2,65 g, 90 %).

Trinn B

Fremstilling av {3-[5-(3-fluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester

Til en løsning av {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (400 mg, 0,96 mmol) i DCM (4 ml) ble det tilsatt trietylamin (130 mg, 1,3 mmol), etterfulgt av isobutyrylchlorid (130 mg, 1,3 mmol). Etter omrøring i 1 time ble reaksjonen stanset ved tilsetning av metanol (0,1 ml). Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (15:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk produktet (350 mg, 75 %).

Trinn C

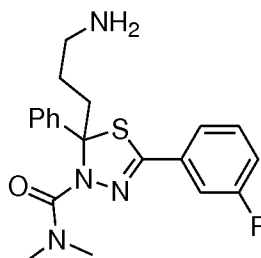
Fremstilling av 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

HCl (1 ml, 4 M i dioksan) ble tilsatt til {3-[5-(3-fluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (100 mg, 0,21 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring i 0,5 time ble reaksjonsblandingen konsentrert, hvorved man fikk det ønskede produkt som dihydrokloridsaltet.

MS-ESI(+) m/z 386 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 6 H), 7,15 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,8 (br, 1 H), 1,2 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,1 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

5 Eksempel 6



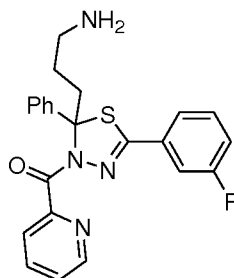
2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-karboksyisyredimetylamid

Denne forbindelsen ble syntetisert på en lignende måte som den beskrevet i eksempel 5, ved å bytte ut isobutyrylchlorid med dimetylkarbamylchlorid.

MS-ESI(+) m/z 387 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (di-TFA-salt, 400 MHz, CDCl_3) δ 7,7 (s, 3 H), 7,5-7,2 (m, 8 H), 7,15 (m, 1 H), 6,75 (br, 3 H), 3,2-2,9 (m, 3 H), 3,02 (s, 6 H), 2,38 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H).

15 Eksempel 7



Syntese av [2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]pyridin-2-ylmetanon

Til en løsning av {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (300 mg, 0,72 mmol) i DMF/THF (2 ml/2 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt pikolinsyre (100 mg, 0,9 mmol), EDCI (170 mg, 0,87 mmol), HOBT-monohydrat (130 mg, 0,87 mmol), trietylamin (88 mg, 0,87 mmol) og DMAP (2 mg). Etter omrøring i 1 time ble EtOAc (20 ml) og mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt til reaksjons-

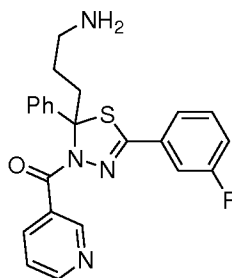
løsningen. Fasene ble separert, og vannlaget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (8:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (130 mg, 35 %). 51 mg av produktet ble avkjølt til 0 °C, og HCl (1 ml, 4 M i dioksan) ble tilsatt. Etter omrøring i 0,5 time ble

reaksjonsblandingen konsentrert, hvorved man fikk det ønskede produkt som trihydrokloridsaltet.

MS-ESI(+) m/z 421 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s, 1 H), 8,6-8,2 (m, 5 H), 7,85 (s, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 9 H), 7,1 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,5 (m, 1 H), 2,1 (m, 2 H).

Eksempel 8



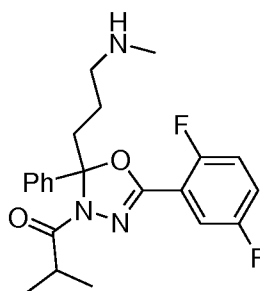
[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]pyridin-3-ylmetanon

Trihydrokloridsaltet av denne forbindelsen ble syntetisert på en lignende måte som den beskrevet i eksempel 7.

MS-ESI(+) m/z 421 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,6 (s, 1 H), 8,81 (s, 2 H), 8,43 (s, 3 H), 7,81 (br, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,4-7,3 (m, 5 H), 7,2 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H), 2,15 (m, 2 H).

Eksempel 9 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av 1-[5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-metylaminopropyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

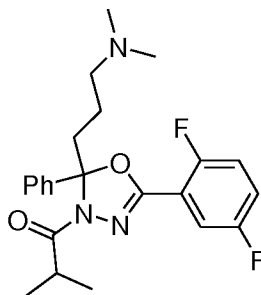
En løsning av {3-[5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]propyl}metylkarbaminsyre-tert.-butylester (13 mg, 0,027 mmol) i DMF (0,5 ml) ble tilsatt til NaH (14 mg, 0,58 mmol, 60 % dispersjon i mineralolje) som tidligere var vasket med heksaner. Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble metyljodid (23 mg, 0,16 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og så fortynnet med mettet NaHCO_3 (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med

etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (8 % til 20 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (6,6 mg, 48 %). Til dette produktet i diklormetan (1 ml) ved 0 °C ble det tilsatt TFA (6 µl). Etter 30 minutter ble mer TFA (100 µl) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblanding ble konsentrert under en strøm av N₂, fortynnet med diklormetan (20 ml) og vasket med 10 % Na₂CO₃ (20 ml). Blanding ble ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (6:2:92 MeOH/trietylamin/etylacetat), hvorved man fikk sluttproduktet (3,8 mg, 72 %) som en gul film.

MS-ESI(+) *m/z* 402 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,66 (m, 2 H), 1,20 (d, 3 H, *J* = 6 Hz), 1,14 (d, 3 H, *J* = 7 Hz).

Eksempel 10 (ikke ifølge oppfinnelsen)



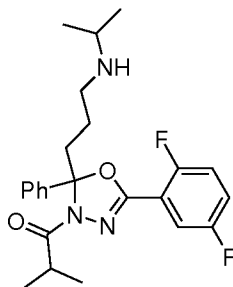
Syntese av 1-[5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-dimetylaminopropyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

Til en løsning av 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on (9 mg, 0,023 mmol) i MeOH (0,5 ml) ble det tilsatt paraformaldehyd (11 mg, 0,35 mmol). Reaksjonsblanding ble varmet opp til 70 °C og omrørt i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble en løsning av natriumcyanoborhydrid (0,070 ml, 0,070 mmol, 1 M i THF) tilsatt. Blanding ble omrørt i 20 minutter og så fortynnet med halvmettet NaCl (50 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med mettet NaCl, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (2:40:60 trietylamin/etylacetat/heksaner), hvorved man fikk produktet (5,1 mg, 53 %).

MS-ESI(+) *m/z* 416 (*M* + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,66 (m, 2 H), 1,20 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,14 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

5 Eksempel 11 (ikke ifølge oppfinnelsen)



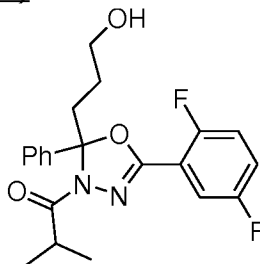
Syntese av 1-[5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-isopropylaminopropyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

10 Til en løsning av 1-[2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on (12 mg, 0,031 mmol) i acetonitril (0,5 ml) ble det tilsatt aceton (60 μl , 0,082 mmol) og natriumtriacetoksyborhydrid (10 mg, 0,045 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 45 minutter ble mer natriumtriacetoksyborhydrid (10 mg, 0,045 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjons-
15 blandingen ble fortynnet med 10 % Na_2CO_3 (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (45 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (40-100 % etylacetat i heksaner med 2 % trietylamin), hvorved man fikk sluttproduktet (3,3 mg, 25 %).

20 MS-ESI(+) m/z 430 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,67 (m, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 1,66 (m, 2 H), 1,20 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,14 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,04 (d, 6 H, $J = 6$ Hz).

25 Eksempel 12 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av 1-[5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

Trinn A

Fremstilling av 4-hydroksy-1-fenylbutan-1-on

Til en løsning av dihydrofuran-2-on (5,71 g, 66 mmol) i dietyleter (70 ml) ved -78 °C ble det sakte tilsatt fenyllitium (24 ml, 40 mmol, 1,67 M løsning i sykloheksan/dietyleter). Etter omrøring ved -78 °C i 2 timer ble reaksjonen stanset ved tilsetning av 10 % NH₄Cl (35 ml). Blandingen ble varmet opp til romtemperatur, og lagene ble separert. Vannlaget ble ekstrahert med dietyleter (2 x 40 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (2 x 40 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (2:3 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (6,4 g, 97 %) som blekgul olje.

Trinn B

Fremstilling av 4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-1-fenylbutan-1-on

Til en løsning av 4-hydroksy-1-fenylbutan-1-on (3,29 g, 20 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt tert.-butylklordimetylsilan (4,5 g, 30 mmol) og imidazol (4,1 g, 60 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 14 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med dietyleter (150 ml), og det ble vasket med 1 M HCl (2 x 70 ml), vann (2 x 70 ml) og saltløsning (100 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (6 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk produktet (5 g, 90 %) som en fargeløs olje.

Trinn C

Fremstilling av 2,5-difluorbenzosyre-[4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-1-fenylbutyliden]hydrazid

Til en løsning av 4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-1-fenylbutan-1-on (420 mg, 1,5 mmol) i EtOH (4 ml) ble det tilsatt 2,5-difluorbenzosyrehydrazid (260 mg, 1,5 mmol) og eddiksyre (0,07 ml, 1,2 mmol). Etter omrøring av reaksjonsblandingen ved 90 °C i 5 timer ble mer eddiksyre (0,1 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 90 °C i 40 timer og så konsentrert under redusert trykk. Blandingen av utgangsmateriale og produkt ble ført videre uten ytterligere rensing.

Trinn D

Fremstilling av 1-[5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

Til en løsning av urensset 2,5-difluorbenzosyre-[4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-1-fenylbutyliden]hydrazid fra det forutgående trinn (200 mg) i dikloretan (1 ml) ble det tilsatt isosmørsyreanhydrid (73 mg, 0,46 mmol). Etter oppvarming ved 110 °C i 8 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (7 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk det silanbeskyttede produkt (44 mg). Til en løsning av dette

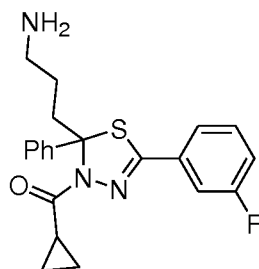
produktet (28 mg, 0,056 mmol) i acetonitril (1 ml) ble det tilsatt 48 % vandig HF (50 µl). Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble blandingen fortynnet med mettet NaHCO₃ (30 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (30 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk produktet (9 mg, 45 %) som fargeløs film.

MS-ESI(+) m/z 389 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 2 H), 7,51 (m, 1 H), 7,39 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,21 (d, 3 H, J = 7 Hz), 1,15 (d, 3 H, J = 7 Hz).

De følgende eksempler ble fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 5 eller 6 ved å anvende det passende tiohydrazid, keton og syreklorid eller karbamoylchlorid.

Eksempel 13

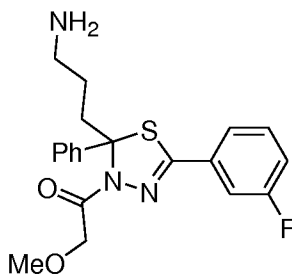


[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]syklopropylmetanon

MS-APCI(+) m/z 384 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (br, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (m, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,20 (m, 1 H), 0,85 (m, 2 H).

Eksempel 14

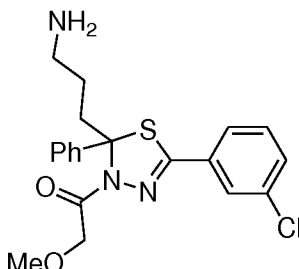


1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-metoksyetanon

MS-APCI(+) m/z 387 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (br, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,34 (m, 5 H), 7,23 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 4,66 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 4,44 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 3,56 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H).

5 Eksempel 15

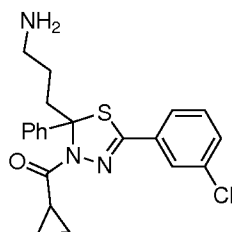


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksyetanon

MS-APCI(+) m/z 404, 406 ($M + 1$, Cl-form) påvist.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (br, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,52 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,47 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,41 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,32 (m, 3 H), 7,24 (m, 1 H), 4,67 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7,45 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 3,57 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,16 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H).

15 Eksempel 16

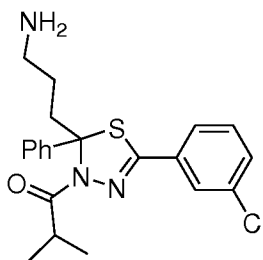


(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklopropyl)metanon

MS-APCI(+) m/z 400, 402 ($M + 1$, Cl-form) påvist.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (br, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 7,40 (d, 1 H), 7,34 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H), 0,86 (m, 3 H).

Eksempel 17



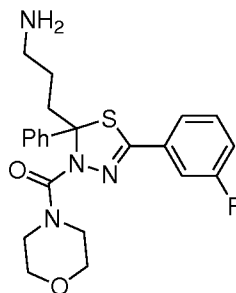
25 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

MS-APCI(+) m/z 402, 404 ($M + 1$, Cl-form) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (br, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,33 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,20 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,12 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

5

Eksempel 18



[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorofenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-morfolin-4-ylmetanon

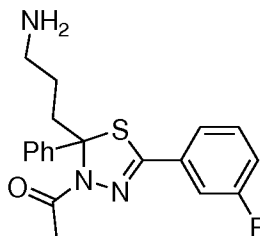
10

MS-APCI(+) m/z 429 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (br, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,34 (m, 5 H), 7,24 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 3,71 (m, 4 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H).

15

Eksempel 19



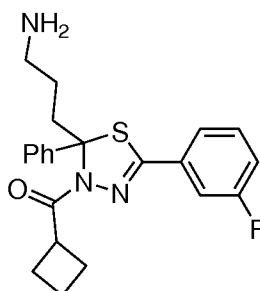
Syntese av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)etanon

MS-ESI(+) m/z 358 ($M + 1$) påvist.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 7,36 (m, 4 H), 7,28 (d, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H).

Eksempel 20



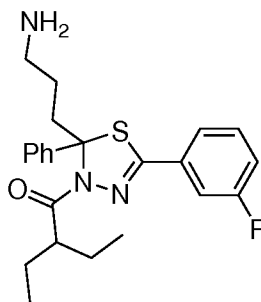
25

(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklobutyl)metanon

MS-ESI(+) m/z 398 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,41 (d, 1 H, $J = 11$ Hz), 7,35 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,26 (m, 4 H), 2,02 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H).

Eksempel 21

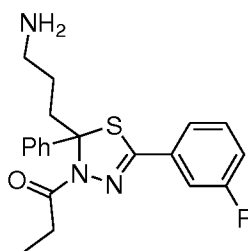


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-etylbutan-1-on

MS-ESI(+) m/z 414 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,40 (m, 3 H), 7,33 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,26 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,58 (br, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,51 (m, 3 H), 0,95 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 0,83 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

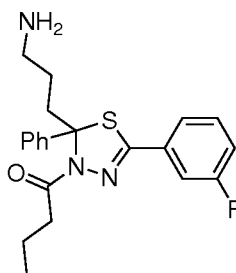
Eksempel 22



1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on

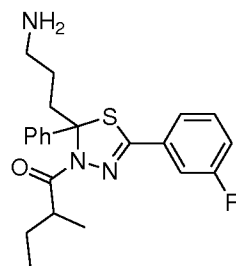
MS-ESI(+) m/z 372 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (m, 2 H), 7,37 (m, 5 H), 7,27 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 2,58 (br, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,15 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Eksempel 231-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)butan-1-on

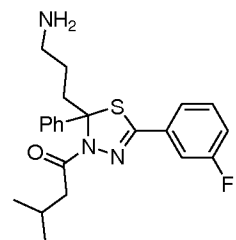
5 MS-ESI(+) m/z 386 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,86 (br, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,39 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 0,97 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Eksempel 241-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylbutan-1-on

15 MS-ESI(+) m/z 400 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (m, 3 H), 7,34 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,86 (br, 2 H), 2,39 (m, 3 H), 1,93 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,17 (dd, 3 H, $J = 6,9$ Hz, 12,3 Hz), 0,90 (dt, 3 H, $J = 7,4$ Hz, 37,6 Hz).

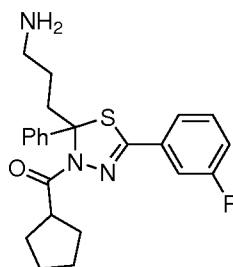
Eksempel 251-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metylbutan-1-on

25 MS-ESI(+) m/z 400 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 2 H), 7,38 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,45 (br, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,74 (dd, 1 H, $J =$

7 Hz, 15 Hz), 2,63 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 15 Hz), 2,39 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 0,95 (m, 6 H).

Eksempel 26

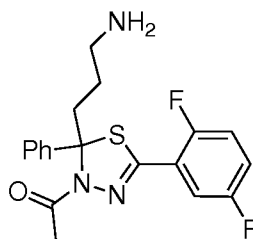


(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklopentyl)metanon

MS-ESI(+) m/z 412 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 2 H), 7,38 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,40 (m, 3 H), 1,95 (m, 3 H), 1,82 (m, 1 H), 1,63 (m, 6 H).

Eksempel 27

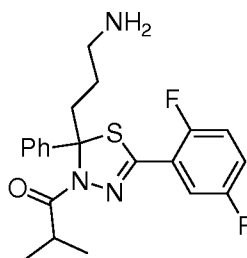


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)etanon

MS-ESI(+) m/z 376 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (m, 1 H), 7,40 (m, 4 H), 7,30 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,38 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,57 (m, 1 H).

Eksempel 28

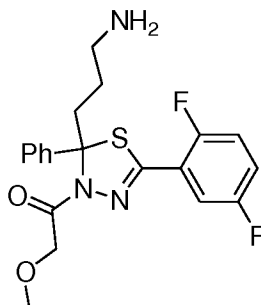


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

MS-ESI(+) m/z 404 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,20 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,18 (d, 3 H, $J = 8$ Hz), 1,16 (d, 3 H, $J = 8$ Hz).

5 Eksempel 29

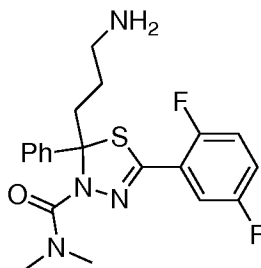


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksyetanon

10 $\text{MS-ESI}(+)$ m/z 406 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 4,55 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 4,48 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 3,46 (s, 3 H), 3,28 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H).

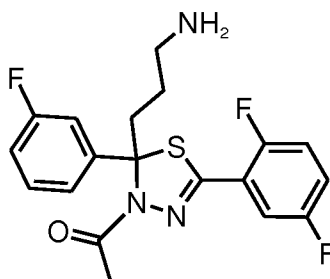
15 Eksempel 30



2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

20 $\text{MS-ESI}(+)$ m/z 405 ($M + 1$) påvist.

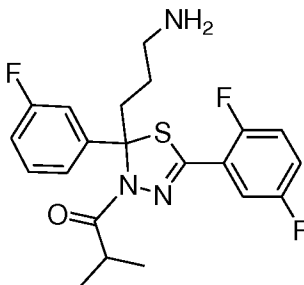
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 3,12 (m, 1 H), 3,01 (s, 6 H), 2,85 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H).

Eksempel 31

1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-(3-fluorophenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)etanon

MS-ESI(+) m/z 394 ($M + 1$) påvist.

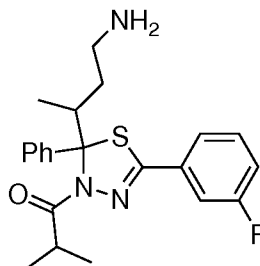
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,11 (m, 3 H), 6,97 (m, 1 H), 3,31 (m, 2 H) 3,19 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,31 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H).

Eksempel 32

1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-(3-fluorophenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

MS-ESI(+) m/z 422 ($M + 1$) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,11 (m, 3 H), 6,96 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,45 (br, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 1,20 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,18 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Eksempel 33 (ikke ifølge oppfinnelsen)

1-(2-(4-aminobutan-2-yl)-5-(3-fluorophenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (diastereomerpar A)

Trinn A

Fremstilling av tert.-butyl-3-metyl-4-okso-4-fenylbutylkarbamat

Til en løsning av 3-metyl-2-pyrrolidinon (5,0 g, 50,4 mmol) i vannfritt THF (100 ml) ved -78 °C ble det tilsatt n-butyllitium (2,1 M løsning, 25,2 ml, 53 mmol).

- 5 Blandingen ble omrørt i 30 minutter og så behandlet med en løsning av Boc-anhydrid (11,01 g, 50,4 mmol) i vannfritt THF (50 ml). Etter 3 timer ved -78 °C ble fenylmagnesiumbromid (1,0 M løsning, 65,6 ml, 65,6 mmol) tilsatt via kanyle. Etter ytterligere 3 timer ved -78 °C ble blandingen behandlet med 2 N HCl (100 ml), varmet opp til romtemperatur og ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket med
- 10 saltløsning (100 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (9:1-4:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (2,6 g, 18 %) som en gul olje.

Trinn B

- 15 Fremstilling av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)butylkarbamat

Til en løsning av 3-fluorbenzotiohydrazid (300 mg, 1,76 mmol) i etanol/DCM (6 ml/2 ml) ble det tilsatt tert.-butyl-3-metyl-4-okso-4-fenylbutylkarbamat (538 mg, 1,94 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble eddiksyre (3 dråper) tilsatt,

20 og blandingen ble omrørt i ytterligere 48 timer. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert under redusert trykk og kromatografert (9:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (366 mg, 48 %) som en blanding av diastereomerer som et gult skum.

Trinn C

- 25 Fremstilling av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)butylkarbamat

- Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)butylkarbamat (50 mg, 116 mmol) i vannfritt DCM (5 ml) ble det tilsatt isobutyrylklorid (16 µl, 151 mmol), etterfulgt av trietylamin (21 µl, 151 mmol). Etter
- 30 omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble blandingen fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og DCM (20 ml). Vannlaget ble ekstrahert med DCM (10 ml), og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (19:1, heksaner/etylacetat), hvorved man fikk to diastereomerpar, diastereomerpar A (mest polart, 13,1 mg) og diastereomerpar B (minst
- 35 polart, 11 mg).

Trinn D

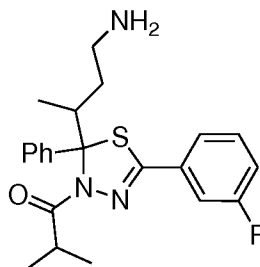
Fremstilling av 1-(2-(4-aminobutan-2-yl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (diastereomerpar A)

Til en løsning av diastereomerpar A fra det forutgående trinn (13,1 mg, 0,026 mmol) i DCM (2 ml) ble det tilsatt TFA (0,5 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og etylacetat (20 ml). Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (10 ml), og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltløsning (10 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet som et diastereomerpar (10 mg, 96 %) som en blekgul olje.

MS-ESI(+) m/z 400 ($M + 1$) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 2,91 (br, 1 H), 2,30 (br, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,13 (m, 6 H), 0,98 (m, 3 H), 0,88 (m, 1 H).

Eksempel 34 (ikke ifølge oppfinnelsen)



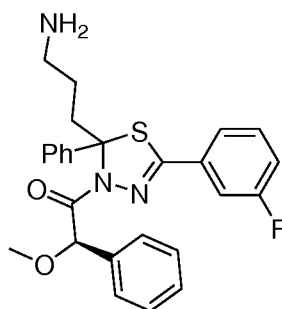
1-(2-(4-aminobutan-2-yl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (diastereomerpar B)

Fremstilt som beskrevet i eksempel 33 ved å anvende det minst polare diastereomerpar B.

MS-ESI(+) m/z 400 ($M + 1$) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H, $J = 6$ Hz), 2,93 (br, 1 H), 2,85 (br, 1 H), 2,52 (br, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H), 1,12 (dd, 6 H, $J = 6,8$ Hz, 14 Hz), 0,96 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 0,84 (m, 1 H).

De følgende eksempler ble fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 7 ved å anvende det passende tiohydrazid og keton, og den passende karboksylsyre.

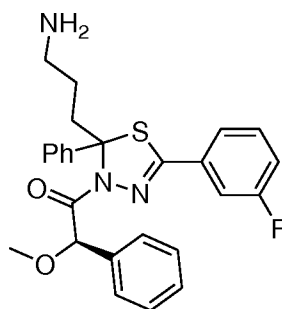
Eksempel 35

(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-fenyletanon (diastereomer A)

Sammenkobling med (R)-2-metoksy-2-fenyleddiksyre ga diastereomer-produkter som ble isolert ved å anvende silikagelkromatografi (4:1 heksaner/etylacetat). Den mest polare diastereomer (Boc-beskyttet diastereomer A) ble underkastet t-butoksykarbonylgruppefjerning som i eksempel 7, hvorved man fikk produktet som di-HCl-saltet.

MS-ESI(+) m/z 464 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (br s, 3 H), 7,4-7,0 (m, 14 H), 5,60 (s, 1 H), 3,8-3,1 (m, 6 H), 2,6-1,9 (m, 3 H).

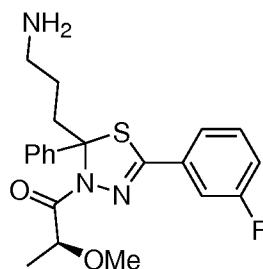
Eksempel 36

(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-fenyletanon (diastereomer B)

Fremstilt som beskrevet i eksempel 35 ved å anvende den minst polare diastereomer (Boc-beskyttet diastereomer B).

MS-ESI(+) m/z 464 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (br s, 3 H), 7,6-7,1 (m, 14H), 5,54 (s, 1 H), 3,4-2,3 (m, 8 H), 1,7 (m, 1 H).

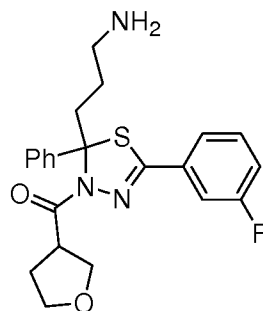
Eksempel 37

1-[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-(S)-metoksypropan-1-on

Erholdt som en blanding av diastereomerer.

MS-ESI(+) m/z 402 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (br, 4 H), 7,50 (m, 4 H), 7,35 (m, 10 H), 7,22 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 4,66 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,12 (m, 4 H), 2,50 (m, 2 H), 2,15 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,54 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,37 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

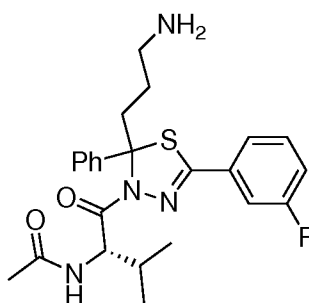
Eksempel 38

[2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-(tetrahydrofuran-3-yl)metanon

Erholdt som en blanding av diastereomerer.

MS-ESI(+) m/z 414 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (br, 3 H), 7,52 (m, 2 H), 7,35 (m, 5 H), 7,24 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 4,06-3,73 (m, 5 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,2-2,9 (m, 2 H), 2,45-2,05 (m, 4 H).

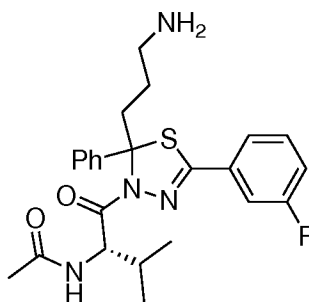
Eksempel 39

N-((S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)acetamid (diastereomer A)

Sammenkobling med N-acetyl-L-valin ga diastereomerprodukter som ble isolert ved å anvende silikagelkromatografi (1:1 heksaner:etylacetat). Den mest polare diastereomer (Boc-beskyttet diastereomer A) ble underkastet t-butoksykarbonylgruppefjerning som i eksempel 7, hvorved man fikk produktet som di-HCl-saltet.

MS-ESI(+) m/z 457 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,52-7,16 (m, 8 H), 7,20 (m, 1 H), 5,13 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 3,31-2,92 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,84 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,08 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 0,87 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz).

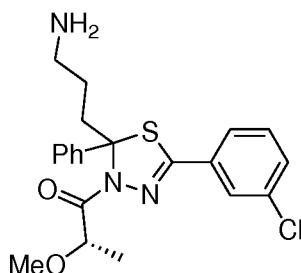
Eksempel 40

N-((S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)acetamid (diastereomer B)

Fremstilt som beskrevet i eksempel 39 ved å anvende den minst polare diastereomer (Boc-beskyttet diastereomer B).

MS-ESI(+) m/z 457 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (br s, 3 H), 7,50-7,13 (m, 8 H), 6,76 (m, 1 H), 5,43 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,19-2,81 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,36 (1 H), 2,16 (m, 1 H), 1,81 (m, 4 H), 1,04 (m, 3 H), 0,93 (d, 3 H, $J = 7,8$ Hz).

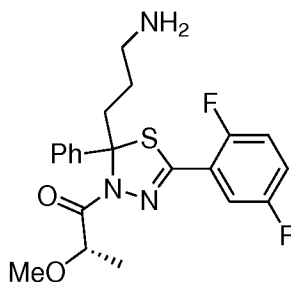
Eksempel 41

(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-
metoksypropan-1-on

Erholdt som en blanding av diastereomerer.

MS-APCI(+) m/z 418, 420 ($M + 1$, Cl-form) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (br, 4 H), 7,65 (s, 2 H), 7,50 (m, 6 H), 7,42 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,32 (m, 6 H), 7,22 (m, 2 H), 4,66 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,12 (m, 4 H), 2,50 (m, 2 H), 2,15 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,54 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,37 (d, 3 H, $J = 6$ Hz).

Eksempel 42

Syntese av (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-
2-metoksypropan-1-on

Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbammat (50 mg, 0,11 mmol) og (S)-2-metoksypropansyre (22 μl , 0,23 mmol) i DMF (1 ml) ble det tilsatt HOBt (44 mg, 0,29 mmol), etterfulgt av EDCI (55 mg, 0,29 mmol) og trietylamin (48 μl , 0,35 mmol). Etter omrøring i 64 timer ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (20 ml) og mettet NaHCO_3 (20 ml). Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (20 ml), og de kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (5 x 10 ml) og saltløsning (10 ml). Løsningen ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (9:1-4:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (33 mg, 55 %) som en blekgul gummi. Til en løsning av dette produktet (33 mg, 0,06 mmol) i diklormetan (4 ml) ved 0 °C ble det tilsatt TFA (1 ml). Etter omrøring i 20 minutter ble blandingen konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom etylacetat (20 ml) og mettet NaHCO_3 (20 ml). Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (10 ml), tørket over

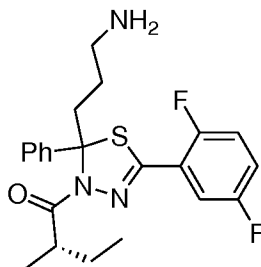
Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet som en blanding av diastereomerer som en fargeløs gummi (26 mg, 97 %).

MS-ESI(+) *m/z* 420 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 4,71 (m, 1 H), 3,35 (d, 3 H, *J* = 34 Hz), 3,28 (m, 1 H), 2,91 (br, 2 H), 2,72 (br, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,47 (dd, 3 H, *J* = 6,6 Hz, 24,3 Hz).

De følgende eksempler ble fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 42 ved å anvende det passende tiohydrazid og keton, og den passende syre.

Eksempel 43



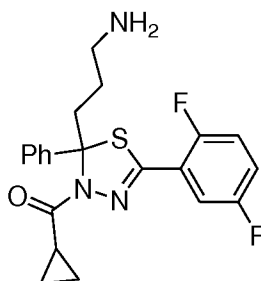
(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylbutan-1-on

Erholdt som en blanding av diastereomerer.

MS-ESI(+) *m/z* 418 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,87 (br, 2 H), 2,73 (br, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,16 (m, 3 H), 0,91 (dt, 3 H, *J* = 7,4 Hz, 35,2 Hz).

Eksempel 44

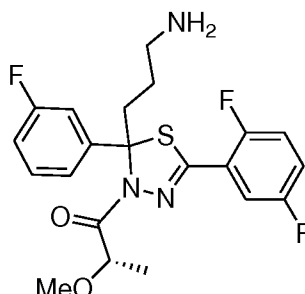


(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklopropyl)-metanon

MS-ESI(+) *m/z* 402 (*M* + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 3,30 (br, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,87 (br, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,03 (m, 1 H), 0,90 (m, 3 H).

5 Eksempel 45



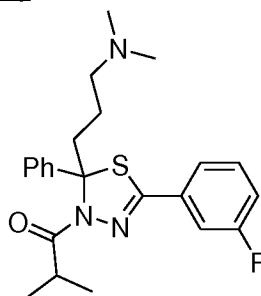
(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-(3-fluorophenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

10 Erholdt som en blanding av diastereomerer.

MS-ESI(+) m/z 438 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,14 (m, 3 H), 6,98 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,35 (d, 3 H, $J = 34$ Hz), 2,93 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,48 (dd, 3 H, $J = 6,6$ Hz, 26 Hz), 1,36 (m, 1 H), 1,25 (m, 1 H).

Eksempel 46 (ikke ifølge oppfinnelsen)



20 Syntese av 1-[2-(3-dimetylaminopropyl)-5-(3-fluorophenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

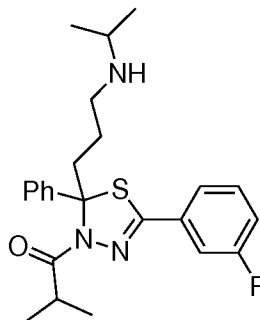
Til en løsning av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorophenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (9,0 mg, 0,02 mmol) i MeOH (1 ml) ble det tilsatt paraformaldehyd (10 mg, 0,40 mmol). Blandingen ble varmet opp til 70 °C i 2 timer. Blandingen fikk
25 avkjøles til romtemperatur, og natriumcyanoborhydrid (0,07 ml, 0,07 mmol, 1 M løsning i THF) ble tilsatt. Etter omrøring i 40 minutter ble blandingen fortynnet med halvmettet NaCl (50 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med mettet NaCl, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert

trykk. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (2 % trietylamin, 40 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk sluttproduktet (3,0 mg, 30 %) som blekgul film.

MS-ESI(+) m/z 414 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (m, 3 H), 7,36 (m, 5 H), 7,14 (m, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 2,40 (m, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 1,92 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 1,20 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,18 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Eksempel 47 (ikke ifølge oppfinnelsen)

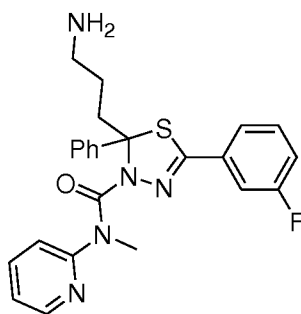


Syntese av 1-[5-(3-fluorfenyl)-2-(3-isopropylaminopropyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-yl]-2-metylpropan-1-on

En blanding av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (9,0 mg, 0,02 mmol) og aceton (20 mg, 0,40 mmol) i acetonitril (0,5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til blandingen ble det tilsatt natriumtriacetoksyborhydrid (33 mg, 0,20 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble mer aceton (50 μl) og natriumtriacetoksyborhydrid (14 mg) tilsatt. Reaksjonsblandingene ble varmet opp til 45 $^{\circ}\text{C}$ i 40 timer og så fortynnet med 10 % Na_2CO_3 (30 ml). Blandingene ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (2 % trietylamin, 40 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk produktet (5,4 mg, 50 %) som blekgul film.

MS-ESI(+) m/z 428 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,42 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,37 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,73 (m, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,19 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,17 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,05 (d, 6 H, $J = 6$ Hz).

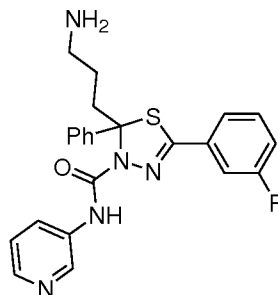
Eksempel 48

5 Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-karboksylsyre-metylpyridin-2-ylamid

Til en løsning av metylpyridin-2-ylamin (77 mg, 0,71 mmol) og trietylamin (150 mg, 0,15 mmol) i dikloretan (3 ml) ble det tilsatt trifosgen (110 mg, 0,37 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og fortynnet med dikloretan (3 ml). Til løsningen ble det tilsatt {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (250 mg, 0,60 mmol) og DMAP (20 mg). Etter omrøring ved romtemperatur i 3 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og renset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (1:8 etylacetat/heksaner), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (210 mg, 54 %). Til dette produktet (65 mg, 0,12 mmol) ble det tilsatt HCl (3 ml, 4 M i dioksan) ved 0 °C. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 3 minutter ble blandingen konsentrert, hvorved man fikk sluttproduktet som trihydrokloridsaltet (64 mg, 97 %).

MS-APCI(+) m/z 450 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (m, 3 H), 7,60 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 7,35 (m, 5 H), 7,19 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,13 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 3,67 (s, 3 H), 3,50 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,23 (m, 2 H).

Eksempel 49

25 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-karboksylsyrepipridin-3-ylamid

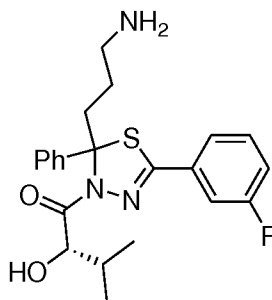
Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 48 ved å anvende pipridin-3-amin i stedet for metylpyridin-2-ylamin.

MS-APCI(+) m/z 436 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,52 (m, 3 H), 7,40 (m, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,25 (br, 1 H), 2,00 (br, 1 H).

5

Eksempel 50



Syntese av (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-3-metylbutan-1-on (diastereomer A)

10

(S)-2-hydroksy-3-metylsmørsyre (13,5 mg, 0,11 mmol) og PyBOP (60 mg, 0,12 mmol) ble blandet i THF (0,4 ml), og det ble omrørt i 10 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}-karbaminsyre-tert.-butylester (20 mg, 0,05 mmol) og DIEA (31 mg, 0,24 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 24 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med 10 % Na_2CO_3 (20 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (1:4 etylacetat/heksaner), hvorved man fikk Boc-beskyttet diastereomer A (minst polar, 2,0 mg) og Boc-beskyttet diastereomer B (mest polar, 4,2 mg). Til den Boc-beskyttede diastereomer A ble det tilsatt HCl (1 ml, 4 M i dioksan) ved 0 °C. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 1 time ble blandingen konsentrert under en strøm av N_2 . Resten ble løst i en blanding av eter og dioksan, og det ble utfelt med heksaner. Det faste stoffet ble filtrert og vasket med heksaner, hvorved man fikk sluttproduktet som gult, fast stoff.

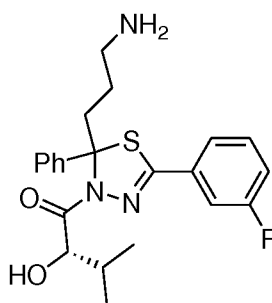
15

20

MS-ESI(+) m/z 416 ($M + 1$) påvist.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,4 (br s, 3 H), 7,5 (m, 2 H), 7,43-7,28 (m, 4 H), 7,24-7,11 (m, 3 H), 4,66 (br s, 1 H), 3,30 (br s, 1 H), 3,15-2,92 (m, 2 H), 2,73 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,81-1,49 (m, 2 H), 1,10 (br m, 3 H), 0,9 (br m, 3 H).

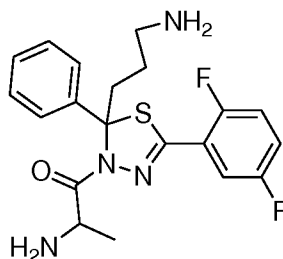
Eksempel 51

5 (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-3-metylbutan-1-on (diastereomer B)

Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 50 ved å anvende den mest polare Boc-beskyttede diastereomer B.

MS-ESI(+) m/z 416 ($M + 1$) påvist.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,3 (br s, 3 H), 7,65 (m, 2 H), 7,45-7,30 (m, 5 H), 7,28-7,12 (m, 2 H), 4,89 (br s, 1 H), 3,86 (br m, 1 H), 3,13 (br m, 1 H) 3,05-2,82 (m, 2 H), 2,27-2,14 (m, 2 H), 2,05 (br m, 1 H), 1,91 (br m, 1 H), 1,02 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 0,60 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz).

Eksempel 52

15

15 2-amino-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on

20 Trinn A

Fremstilling av tert.-butyl-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-1-oksopropan-2-ylkarbamat

25 2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol (50 mg, 0,139 mmol; som fremstilt i eksempel 70) ble løst i 2,0 ml DMF. 2-(tert.-butoksy-karbonyl)propansyre (39 mg, 0,208 mmol), EDCI (40 mg, 0,208 mmol), HOBt (28 mg, 0,208 mmol) og TEA (0,058 ml, 0,417 mmol) ble så tilsatt, og reaksjonsblandingen fikk omrøres ved 23 °C. Etter 12 timer ble reaksjonen stanset ved tilsetning av mettet NaHCO_3 -løsning, reaksjonsblandingen ble ekstrahert (3 x 15 ml etylacetat), kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (1 x 50 ml), så tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under

vakuum. Råreaksjonsproduktet ble renset ved hjelp av kromatografi (20 % etylacetat/-heksaner), hvorved man fikk produktet som et hvitt skum (70 mg, 94 %).

MS-APCI(-) m/z 529 (M-1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,37 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,30 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 5,23 (brs, 0,5 H), 5,12 (brs, 0,5 H), 3,44 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 1,57 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 1,43 (m, 12 H), 0,89 (m, 1 H).

Trinn B

Fremstilling av 2-amino-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on

Tert.-butyl-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-1-oksopropan-2-ylkarbammat (70 mg, 0,131 mmol) ble løst i 7,0 ml EtOH. HCl (0,65 ml, 0,659 mmol) ble så tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert og renset ved hjelp av kromatografi (2-10 % MeOH/DCM), hvorved man fikk produktet (54 mg, 95 %) som en gul olje.

MS-ESI(+) m/z 431 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (m, 1 H), 7,53 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,42 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,34 (m, 3 H), 4,91 (m, 3 H), 3,21 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,73 (d, 1,5 H, $J = 8$ Hz), 1,64 (d, 1,5 H, $J = 8$ Hz).

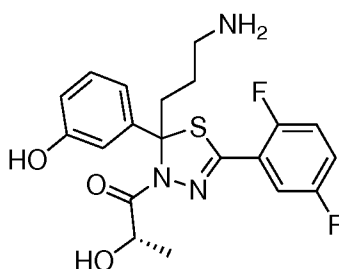
Trinn C

Fremstilling av 2-amino-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on

2-amino-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on (50 mg, 0,116 mmol) ble løst i 5,0 ml MeOH. HCl (0,46 ml, 0,464 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av evakuering/reevakuering med N_2 . Pd/C (12 mg, 0,011 mmol) ble så tilsatt, etterfulgt av H_2 -ballong. Etter 40 timer ved 23 °C ble reaksjonsblandingen konsentrert under vakuum, hvorved man fikk produktet (41 mg, 87 %) som et kremfarget/gulfarget skum.

MS-ESI(+) m/z 405 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,42 (t, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,34 (m, 3 H), 4,92 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,65 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,72 (d, 1,5 H, $J = 8$ Hz), 1,66 (d, 1,5 H, $J = 8$ Hz).

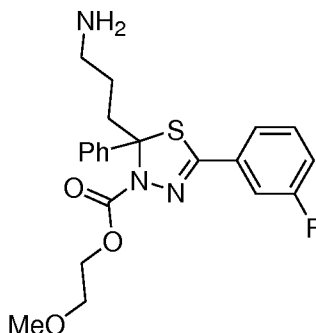
Eksempel 53

5 (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksyfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on

Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 52 ved å anvende det passende tiohydrazid og keton, og den passende karboksylsyre, hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt. Til dette produktet (0,087 g, 0,167 mmol) løst i eter (5 ml) ble det tilsatt HCl (0,654 ml, 1,67 mmol, løsning i eter). Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time ble
 10 blandingen konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk sluttproduktet som en blanding av diastereomerer.

MS-ESI(+) m/z 422 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (m, 2 H), 7,36 (m, 3 H), 7,33 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 5,03 (s, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,57
 15 (m, 4 H), 1,49 (d, 3 H).

Eksempel 54

20 Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-karboksylsyre 2-metoksyetylester

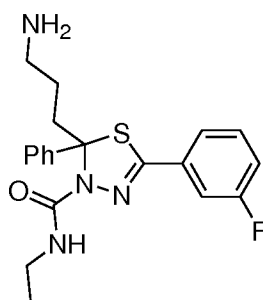
Til en løsning av 2-metoksyetanol (30 mg, 0,4 mmol) i acetonitril (3 ml) ved 0 °C ble tilsatt fosgen (54 mg, 0,54 mmol, 20 vekt% i toluen). Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 6 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Til resten
 25 ble det tilsatt diklormetan (4 ml), {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (90 mg, 0,22 mmol), trietylamin (33 mg, 0,32 mmol) og DMAP (10 mg). Etter omrøring i 1 time ble MeOH (0,5 ml) tilsatt for å stanse reaksjonen. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og renses ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (8:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk det Boc-beskyttede

produkt (90 mg, 80 %). Til 41 mg av dette produktet ble det tilsatt HCl (3 ml, 4 M i dioksan) ved 0 °C. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 1 time ble blandingen konsentrert, hvorved man fikk sluttproduktet som dihydrokloridsaltet (39 mg, 100 %).

MS-APCI(+) m/z 418 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (br, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,36 (m, 5 H), 7,25 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,22 (m, 1 H), 3,10 (m, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,77 (s, 2 H).

Eksempel 55



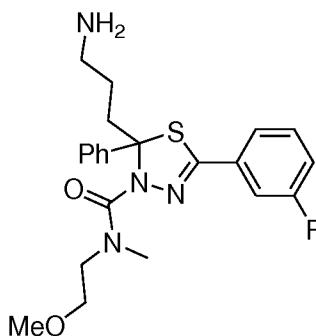
Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-[1,3,4]tiadiazol-3-karboksylsyre etylamid

Til en løsning av {3-[5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]propyl}karbaminsyre-tert.-butylester (40 mg, 0,096 mmol) i dikloretan (3 ml) ble det tilsatt etylisocyanat (140 mg, 1,9 mmol). Etter omrøring ved 60 °C i 1 time ble reaksjonsblandingens avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renses ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (8:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (40 mg, 85 %). Til dette produktet ble det tilsatt HCl (3 ml, 4 M i dioksan) ved 0 °C. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 1 time ble blandingen konsentrert, hvorved man fikk sluttproduktet som dihydrokloridsaltet (37 mg, 98 %).

MS-APCI(+) m/z 387 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (br, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,34 (m, 5 H), 7,24 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 3,26 (m, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,15 (t, 3 H).

Eksempel 56



Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Trinn A

5 Fremstilling av 4-nitrofenyl-2-(3-(tert.-butoksykarbonyl)propyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat

Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbammat (350 mg, 0,84 mmol) i diklormetan (3 ml) ble det tilsatt trietylamin (110 mg, 1,10 mmol) og 4-nitrofenylklorformiat (220 mg, 1,00 mmol). Etter
10 omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med 1 M HCl (5 ml) og diklormetan (10 ml). Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet.

Trinn B

15 Fremstilling av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

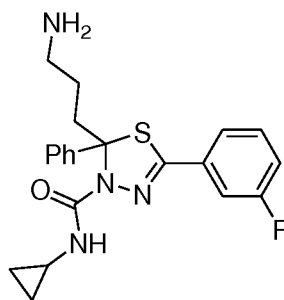
Til en løsning av 4-nitrofenyl-2-(3-(tert.-butoksykarbonyl)propyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat (90 mg, 0,20 mmol) i diklormetan (3 ml) ble det tilsatt 2-metoksy-N-metyletanamin (70 mg, 0,80 mmol) og DIEA (100 mg,
20 0,80 mmol). Etter omrøring ved 50 °C i 6 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensed ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (1:10 etylacetat/heksan), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (60 mg, 70 %). Til dette produktet ble det tilsatt HCl (3 ml, 4 M i dioksan) ved 0 °C. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i 1 time ble blandingen konsentrert, hvorved man fikk
25 sluttproduktet som dihydrokloridsaltet (50 mg, 83 %).

MS-APCI(+) *m/z* 431 (*M* + 1) påvist.

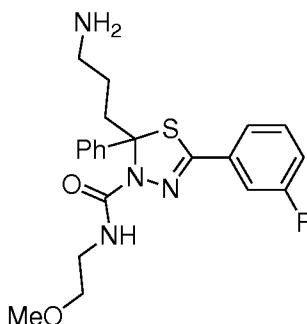
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (br, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,32 (m, 6 H), 7,09 (m, 1 H), 3,63 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,41 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,26 (m, 2 H) 0,88 (m, 1 H).

30

De følgende eksempler ble fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 56 ved å anvende det passende amin.

Eksempel 57

- 5 2-(3-aminopropyl)-N-syklopropyl-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
MS-APCI(+) m/z 399 ($M + 1$) påvist.

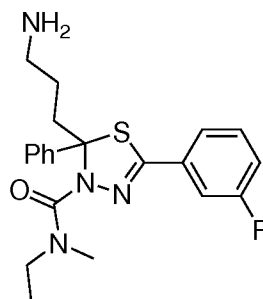
Eksempel 58

10

- 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-N-(2-metoksyetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-
karboksamid

MS-APCI(+) m/z 417 ($M + 1$) påvist.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (br, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,23
15 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 3,42 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,01
(m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H).

Eksempel 59

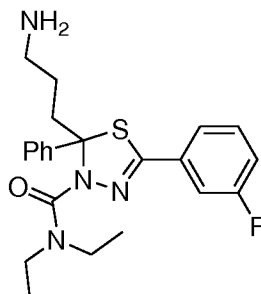
20

- 2-(3-aminopropyl)-N-etyl-5-(3-fluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-
karboksamid

MS-APCI(+) m/z 401 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (br, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 7,21 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 2,16 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,22 (m, 3 H).

5 Eksempel 60

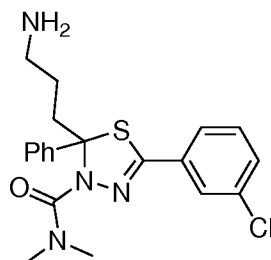


2-(3-aminopropyl)-N,N-dietyl-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

MS-APCI(+) m/z 415 ($M + 1$) påvist.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (br, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 7,21 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 3,35 (m, 4 H), 3,24 (m, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,20 (m, 6 H).

Eksempel 61

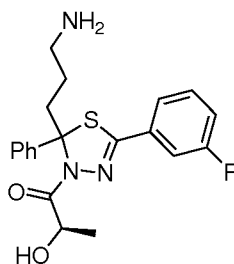


2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

MS-APCI(+) m/z 403, 405 ($M + 1$, Cl-form) påvist.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (br, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,32 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,00 (s, 6 H), 2,91 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H).

Eksempel 62



Syntese av (2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on (diastereomer A)

Trinn A

5 Fremstilling av tert.-butyl-3-(3-((R)-2-((2,2-dimetyl-1,1-difenylpropyl)dimetylsilyloksy)propanoyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat

Til en løsning av (R)-2-((2,2-dimetyl-1,1-difenylpropyl)dimetylsilyloksy)-propansyre (181 mg, 0,36 mmol) og DIEA (78 mg, 0,60 mmol) i acetonitril (1 ml) ble det
 10 tilsatt HATU (137 mg, 0,36 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 minutter ble en
 løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-
 karbamat (100 mg, 0,24 mmol) i acetonitril (1 ml) tilsatt. Etter omrøring i 3 timer, ble
 PyBOP (150 mg), DIEA (100 µl) og mer tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-
 1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (45 mg) tilsatt. Etter omrøring i 16 timer ble reaksjons-
 15 blandingen fortynnet med 10 % Na₂CO₃ (30 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x
 20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (40 ml), tørket over
 Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (1:9
 etylacetat/heksaner), hvorved man fikk den N-Boc-O-TBDPS-beskyttede diastereomer A
 (mest polar, 74 mg, 40 %) og den N-Boc-O-TBDPS-beskyttede diastereomer B (minst polar,
 20 35 mg, 19 %).

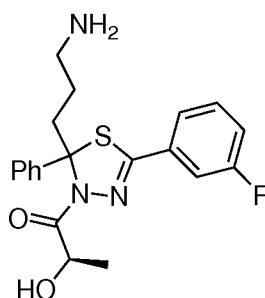
Trinn B

Fremstilling av (2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on (diastereomer A)

25 Til en løsning av den N-Boc-O-TBDPS-beskyttede diastereomer A (36 mg,
 0,047 mmol) i THF (0,5 ml) ble det tilsatt TBAF (94 µl av en 1,0 M løsning i THF). Etter
 omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble blandingen fortynnet med halvmettet NaHCO₃
 (30 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske stoffer
 ble vasket med saltløsning (30 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redu-
 30 sert trykk. Resten ble kromatografert (30 % etylacetat i heksaner), hvorved man fikk den N-
 Boc-beskyttede diastereomer A (18 mg, 80 %). Til en avkjølt (0 °C) løsning av dette
 produktet i dioksan (0,5 ml) ble det tilsatt HCl (0,5 ml av en 4,0 M løsning i dioksan). Etter
 oppvarming til romtemperatur ble blandingen omrørt i 4,5 timer. Reaksjonsblanding
 ble konsentrert under redusert trykk og løst i minimal mengde dioksan, og så ble det utfelt med
 35 eter, hvorved man fikk sluttproduktet (3,9 mg, 70 %).

MS-ESI(+) *m/z* 388 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 7,40 (m, 8 H), 7,19 (m, 1 H), 4,98
 (m, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,57
 (m, 3 H).

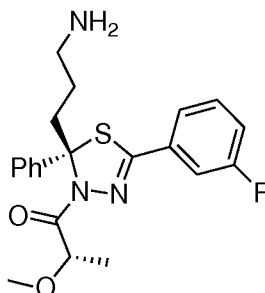
Eksempel 63

(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-
 5 hydroksypropan-1-on (diastereomer B)

Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 62 ved å anvende den N-Boc-O-TBDPS-beskyttede diastereomer B fra trinn A i eksempel 62.

MS-ESI(+) m/z 388 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,53-7,30 (m, 8 H), 7,19 (m, 1 H),
 10 5,10 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,24-2,95 (m, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,49 (m, 3 H).

Eksempel 64

Syntese av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-
 15 2-metoksypropan-1-on

Trinn A

20 Fremstilling av tert.-butyl-3-((S)-3-((S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propanoyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat

Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (0,54 g, 1,30 mmol) og (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-propansyre (0,64 g, 1,95 mmol) i DMF (10 ml) ble det tilsatt PyBOP (1,01 g, 1,95 mmol),
 25 etterfulgt av DIEA (0,34 g, 2,60 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 14 timer ble reaksjonsblandingen fordelt mellom 10 % Na_2CO_3 (100 ml) og etylacetat (100 ml). Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (40 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (100 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk.

Resten ble kromatografert (1:9-1:4 etylacetat/heksaner), hvorved man fikk det minst polare diastereomerprodukt (180 mg, 19 %) som en gul sirup.

Trinn B

5 Fremstilling av tert.-butyl-3-((S)-5-(3-fluorfenyl)-3-((S)-2-hydroksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat

Til en avkjølt (0 °C) løsning av tert.-butyl-3-((S)-2-(tert.-butyldifenylsilyl-oksy)propanoyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (180 mg, 0,25 mmol) i THF (2,5 ml) ble det tilsatt TBAF (0,40 ml av en 1 M løsning i THF).

10 Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble volumet redusert under vakuum, og blandingen ble fortynnet med halvmettet NaHCO₃ (30 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml), og de kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (30 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble
15 som en viskøs gul sirup.

Trinn C

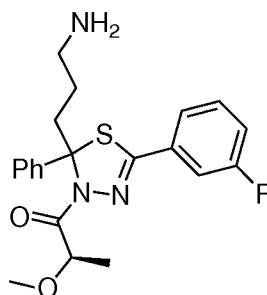
Fremstilling av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

20 Til en løsning av tert.-butyl-3-((S)-5-(3-fluorfenyl)-3-((S)-2-hydroksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (64 mg, 0,13 mmol) i acetonitril (1,3 ml) ble det tilsatt Ag₂O (150 mg, 0,66 mmol), etterfulgt av jodmetan (190 mg, 1,3 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 9 timer ble blandingen filtrert, konsentrert under redusert trykk og kromatografert (20 % etylacetat i heksaner), hvorved
25 man fikk det Boc-beskyttede produkt (30 mg, 45 %). Til dette produktet ble det tilsatt HCl (0,5 ml av en 4 M løsning i dioksan). Etter omrøring ved 0 °C i 10 minutter og så ved romtemperatur i 90 minutter ble blandingen konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet (26 mg, 95 %) som di-HCl-saltet.

MS-ESI(+) *m/z* 402 (*M* + 1) påvist.

30 ¹H-NMR (400 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 7,38 (m, 6 H), 7,30 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 4,86 (br q, 1 H, *J* = 6,3 Hz), 3,43 (s, 3 H), 3,36 (m, 1 H), 3,12 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 1,44 (m, 3 H).

Absolutt stereokjemi ble fastlagt ved undersøkelse av protein:inhibitor-kokystalstrukturen til Eg5 og (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.
35

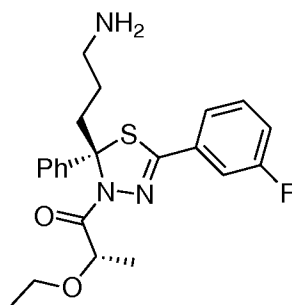
Eksempel 65

(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

5 Fremstilt som i eksempel 42 ved å anvende passende substituerte reagenser.
MS(+) m/z 402 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,49-7,29 (m, 8 H), 7,20 (m, 1 H), 4,77 (br 1, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 3,35-3,26 (m, 4 H), 3,10 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,22 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,52 (m, 3 H).

10

Eksempel 66

(S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-etoksypropan-1-on

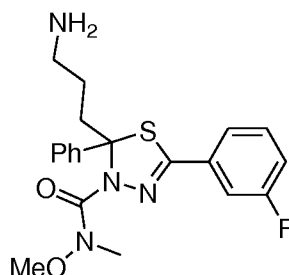
15

Fremstilt som beskrevet i eksempel 64 ved å anvende etyljodid i stedet for metyljodid.

MS(+) m/z 416 ($M + 1$) påvist.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,39 (m, 7 H), 7,30 (m 1H), 7,20 (m, 1 H), 4,85 (br q, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 3,68-3,53 (m, 2 H), 3,27 (m, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 1,47 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 1,24 (m, 3 H).

Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 67

Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Trinn A

Fremstilling av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-3-(1-karbonyl-3-metylimidazoliumjodid)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat

Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (500 mg, 1,20 mmol) i THF (8 ml) ble det tilsatt 1,1'-karbonyl-diimidazol (234 mg, 1,44 mmol). Etter oppvarming til 70 °C i en lukket beholder i 2 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble løst i diklormetan (20 ml), og det ble vasket med 0,5 M HCl (2 x 10 ml). Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk det urensede imidazolmellomprodukt. Til dette produktet ble det tilsatt acetonitril (3 ml), etterfulgt av metyljodid (854 mg, 6,02 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 24 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk råproduktet (778 mg, 99 %).

Trinn B

Fremstilling av 2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

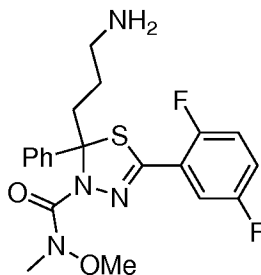
Til en løsning av tert.-butyl-3-(5-(3-fluorfenyl)-3-(1-karbonyl-3-metyl-imidazoliumjodid)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (157 mg, 0,241 mmol) og trietylamin (122 mg, 1,21 mmol) i THF (3 ml) ble det tilsatt N-metoksy-metanaminhydroklorid (47 mg, 0,48 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk og kromatografert (10:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (87 mg, 72 %). Til dette produktet ble det tilsatt HCl (2 ml, 4 M i dioksan). Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble blandingen konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk sluttproduktet som dihydrokloridsaltet.

MS-APCI(+) *m/z* 403 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (br, 2 H), 7,54 (br, 2 H), 7,36 (m, 5 H), 7,22 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,34 (br, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,06 (br, 2 H), 2,50 (br, 1 H), 2,12 (br, 1 H), 1,91 (br, 1 H).

De følgende eksempler ble fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 67 ved å anvende det passende tiohydrazid, keton og alkoksyamin eller den passende alkohol.

Eksempel 68

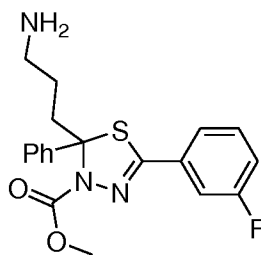


2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

MS-ESI(+) m/z 421 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (br, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H).

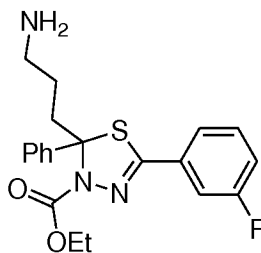
Eksempel 69



Metyl-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat

MS-APCI(+) m/z 374 ($M + 1$) påvist.

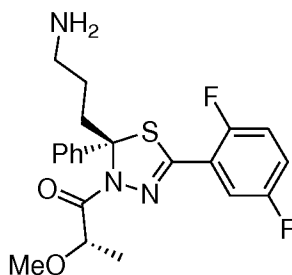
Eksempel 70



Etyl-2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat

MS-APCI(+) m/z 388 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (br, 2 H), 7,55 (br, 2 H), 7,35 (m, 5 H), 7,24 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 4,22 (br, 1 H), 4,11 (br, 1 H), 3,26 (br, 1 H), 3,08 (br, 2 H), 2,50 (br, 1 H), 2,17 (br, 1 H), 1,91 (br, 1 H), 1,26 (br, 3 H).

Eksempel 71

Syntese av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Trinn AFremstilling av 4-azido-1-fenylbutan-1-on

Til en løsning av 4-klor-1-fenylbutan-1-on (26,4 ml, 164 mmol) i DMSO (200 ml) ble det tilsatt natriumazid (12,8 g, 197 mmol). Løsningen ble varmet opp til 55 °C og omrørt i 16 timer. Den avkjølte blanding ble så behandlet med vann (600 ml), og det ble ekstrahert med eter (3 x 200 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (8 x 100 ml) og saltløsning (100 ml), så tørket over MgSO_4 og konsentrert, hvorved man fikk produktet som en oransje olje (30,7 g, 99 %).

Trinn BFremstilling av 2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol

Til en løsning av 2,5-difluorbenzotiohydrazid (1,5 g, 7,97 mmol) i EtOH/diklormetan (3:1, 16 ml) ble det tilsatt 4-azido-1-fenylbutan-1-on (1,36 g, 7,17 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble eddiksyre (2 dråper) tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 16 timer. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert under redusert trykk og kromatografert (9:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (1,41 g, 41 %) som en lysegul sirup.

Trinn C

Fremstilling av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(t-butyldifenylsilyloksy)propan-1-on

(S)-1-((R)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(t-butylidifenylsilyloksy)propan-1-on

Til en løsning av (S)-2-(t-butylidifenylsilyloksy)propansyre (339 mg, 1,09 mmol) i acetonitril (6 ml) ble det tilsatt HATU (550 mg, 1,45 mmol), etterfulgt av DIEA (0,378 ml, 2,17 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 minutter ble en løsning av 2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol (260 mg, 0,72 mmol) i acetonitril (4 ml) tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom mettet NaHCO₃ (50 ml) og etylacetat (50 ml). Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml), og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Den brune oljen ble kromatografert (9:1 heksaner/-etylacetat), hvorved man fikk den minst polare diastereomer, (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(t-butylidifenylsilyloksy)propan-1-on (121 mg) og den mest polare diastereomer, (S)-1-((R)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(t-butylidifenylsilyloksy)propan-1-on (175 mg), som blekgule oljer. Absolutt stereokjemi ble fastlagt ved undersøkelse av en protein:inhibitor-kokrystallstruktur av Eg5 og (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Trinn D

Fremstilling av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on

Til en løsning av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(t-butylidifenylsilyloksy)propan-1-on (121 mg, 0,18 mmol) i THF (5 ml) ved 0 °C ble det tilsatt TBAF (0,31 ml, 1 M, 0,31 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 1 time og ved romtemperatur i 1 time ble blandingen behandlet med mettet NaHCO₃ (20 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (20 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert. Den brune oljen ble kromatografert (4:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (41 mg, 53 %) som en blekgul olje.

Trinn E

Fremstilling av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Til en løsning av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on (41 mg, 0,095 mmol) i DMF (2 ml) ved 0 °C ble det tilsatt metyljodid (50 µl, 0,48 mmol), etterfulgt av natriumhydrid (10 mg, 60 %). Etter omrøring ved 0 °C i 30 minutter og romtemperatur i 3 timer ble blandingen behandlet med mettet NH₄Cl (20 ml), og det ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte

organiske faser ble vasket med vann (6 x 10 ml) og saltløsning (10 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet (40 mg, 94 %) som en gul olje.

5 Trinn F

Fremstilling av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

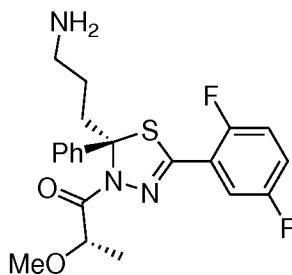
Til en suspensjon av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on (102 mg, 0,23 mmol) i MeOH (2,2 ml) ble det tilsatt konsentrert HCl (57 µl, 0,69 mmol), etterfulgt av 10 % Pd/C (10 mg, fuktig, Degussa-type). Etter omrøring under en H₂-ballong i 1 time ble blandingen filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det fargeløse glassmaterialet ble triturert med dietyleter og filtrert, hvorved man fikk di-HCl-saltproduktet som et hvitt, fast stoff (89 mg, 79 %).

MS-ESI(+) *m/z* 420 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,70 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,27 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,57 (m, 1 H), 1,45 (d, 3 H, *J* = 7 Hz).

Absolutt stereokjemi fastlagt ved undersøkelse av en protein:inhibitor-kokrystallstruktur av Eg5 og (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 72



(S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

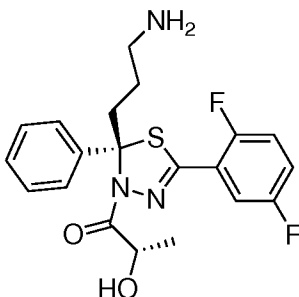
Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 71 ved å anvende (S)-1-((R)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(tert.-butyldifenylsilyloxy)propan-1-on fra trinn C.

MS-ESI(+) *m/z* 420 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 4,71 (q, 1 H, *J* = 6 Hz), 3,32 (s, 3 H), 3,23 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,50 (d, 3 H, *J* = 6 Hz), 1,44 (m, 2 H), 1,34 (m, 1 H).

Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 73



5

Syntese av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on

Til en løsning av (S)-1-((S)-2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on, fremstilt som beskrevet i eksempel 71, 74 mg, 0,172 mmol, i MeOH (5 ml) ble det tilsatt 1 N HCl/MeOH (0,5 ml), etterfulgt av 10 % Pd/C (10 mg, fuktig, Degussa-type). Etter omrøring under en H₂-ballong i 1 time ble blandingen filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det fargeløse glassmaterialet ble triturerert med dietyleter og filtrert, hvorved man fikk di-HCl-saltproduktet som et hvitt, fast stoff (54 mg, 66 %).

15

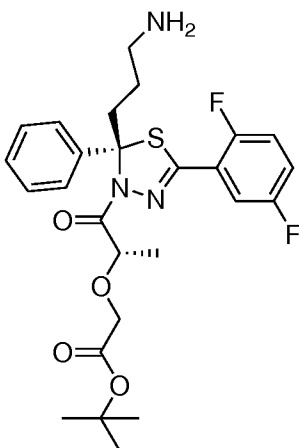
MS-ESI(+) *m/z* 406 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (m, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,39 (t, 2 H, *J* = 7 Hz), 7,32 (t, 1 H, *J* = 7 Hz), 7,15 (m, 2 H), 4,89 (q, 1 H, *J* = 6 Hz), 3,18 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,58 (br, 2 H), 1,52 (d, 2 H, *J* = 6,7 Hz), 1,48 (d, 3 H, *J* = 6,7 Hz).

20

Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 74



25

Tert.-butyl-2-((S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-1-oksopropan-2-yloxy)acetat

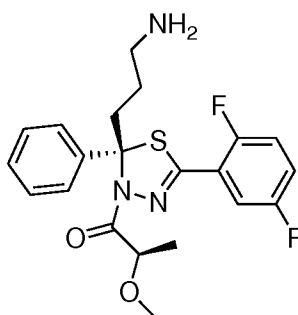
Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 71 ved å anvende tert.-butyl-2-bromoacetat i stedet for metyljodid.

5 MS-ESI(+) m/z 520 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,34 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,93 (q, 1 H, $J = 6$ Hz), 4,18 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 3,96 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 3,30 (m, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,50 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,46 (s, 9 H).

10 Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 75



15

(R)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 71 ved å anvende (R)-2-(t-butyldifenylsilyloxy)propansyre i stedet for (S)-2-(t-butyldifenylsilyloxy)propansyre.

20 MS-ESI(+) m/z 420 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,37 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,30 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,13 (m, 2 H), 4,71 (q, 1 H, $J = 6$ Hz), 3,32 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,51 (d, 3 H, $J = 6$ Hz), 1,45 (m, 1 H).

25

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on og (S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

COC(=O)[C@H](C)N1C(=N[C@@H](C1Cc2cc(F)c(F)cc2)S[C@H]1c2ccccc2N1)CCN

5

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 1 H), 7,44 (d, 2 H, *J* = 7 Hz), 7,35 (t, 1 H, *J* = 7 Hz), 7,29 (t, 1 H, *J* = 7 Hz), 7,13 (m, 2 H), 4,68 (q, 1 H, *J* = 6 Hz), 3,41 (s, 3 H), 2,85 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,54 (br, 3 H), 1,46 (d, 3 H, *J* = 6 Hz).

15

CN(C)CCCC1=NC(=O)C(=N1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC3=CC=C(F)C=C3F

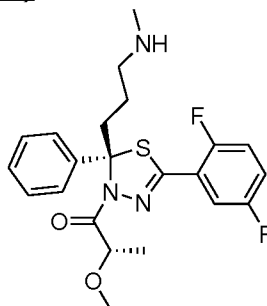
20

25

MS-ESI(+) m/z 448 (M + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 1 H), 7,49 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,39 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,26 (m, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,49 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,05 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,50 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

5 Eksempel 78 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av (S)-1-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(metylamino)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

10

Trinn A

Fremstilling av tert.-butyl-3-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat

Til en avkjølt (0 °C) løsning av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on (50 mg, 0,12 mmol) i THF (2 ml) ble det tilsatt Boc-anhydrid (31 mg, 0,14 mmol). Etter sakte oppvarming til romtemperatur og omrøring i 64 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og kromatografert (DCM til 2 % MeOH i DCM), hvorved man fikk produktet som en fargeløs olje (62 mg, 100 %).

20

Trinn B

Fremstilling av (S)-1-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(metylamino)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Til en avkjølt (0 °C) løsning av tert.-butyl-3-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylkarbamat (62 mg, 0,12 mmol) i DMF (2 ml) ble det tilsatt metyljodid (37 μl , 0,6 mmol), etterfulgt av NaH (10 mg, 60 %). Etter sakte oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 timer ble reaksjonen stanset med mettet NH_4Cl (20 ml), og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (5 x 20 ml) og saltløsning (20 ml) og så tørket over Na_2SO_4 . Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og kromatografert (9:1-4:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt (38 mg, 0,071 mmol). Til dette produktet ble det tilsatt DCM (2 ml) og TFA (0,5 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time ble blandingen konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom mettet NaHCO_3 (10 ml) og etylacetat (10 ml). Vannlaget ble ekstrahert med

etylacetat (2 x 10 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med NaHCO₃ (10 ml), saltløsning (10 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk en gul olje. Oljen ble løst i eter (2 ml) og behandlet med 2 N HCl i eter (2 ml). Blandingen ble omrørt i 30 minutter, konsentrert og tritureert med eter, hvorved man fikk di-

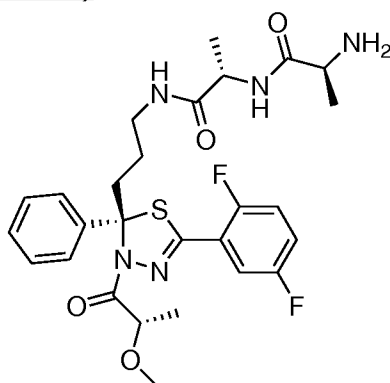
5 HCl-produktet som et gult, fast stoff (31 mg, 51 %).

MS-ESI(+) *m/z* 434 (*M* + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (m, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 4,68 (q, 1 H, *J* = 6 Hz), 3,40 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,00 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H), 1,45 (d, 3 H, *J* = 6 Hz).

10

Eksempel 79 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av (S)-1-((S)-1-(3-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propylamino)-1-oksopropan-2-ylamino)-1-oksopropan-2-ylamin

15

Til en løsning av (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on (25 mg, 0,051 mmol) og Boc-Ala-Ala-OH (19,8 mg, 0,0766 mmol) i DMF (1 ml) ble det tilsatt PyBOP (52,8 mg, 0,102 mmol), etterfulgt av DIEA (44 µl, 0,25 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 64 timer ble blandingen fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og etylacetat. Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (10 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (5 x 10 ml), saltløsning (10 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Den oransje resten ble kromatografert (0-3 % MeOH i DCM), hvorved man fikk det Boc-beskyttede produkt som et fargeløst glass (30 mg, 89 %). Til en avkjølt (0 °C) løsning av dette produktet i DCM (2 ml) ble det tilsatt TFA (0,5 ml). Etter omrøring i 5 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom mettet NaHCO₃ (10 ml) og etylacetat. Vannlaget ble ekstrahert med etylacetat (10 ml), og de kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (10 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet som et fargeløst glass (25 mg, 98 %).

20

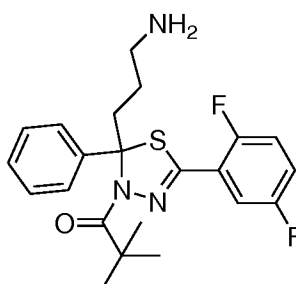
25

30

MS-ESI(+) *m/z* 562 (*M* + 1) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (br, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,42 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,36 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,30 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,13 (m, 2 H), 7,04 (t, 1 H, $J = 5$ Hz), 4,65 (q, 1 H, $J = 6$ Hz), 4,39 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,23 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,41 (d, 3 H, $J = 7$ Hz),
 5 1,34 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,26 (m, 3 H).

Eksempel 80



10 Syntese av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

Trinn A

Fremstilling av 1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

15 Til en avkjølt ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) løsning av 2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 0,278 mmol) i DCM (5 ml) ble det tilsatt trietylamin (50,4 μl , 0,362 mmol), etterfulgt av pivaloylchlorid (45 μl , 0,362 mmol). Etter sakte oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 timer ble blandingen fordelt mellom DCM (10 ml) og mettet NaHCO_3 (10 ml). Vannlaget ble ekstrahert med DCM (10 ml), og de
 20 kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (10 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert (19:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet som en blekgul olje (114 mg, 92 %).

Trinn B

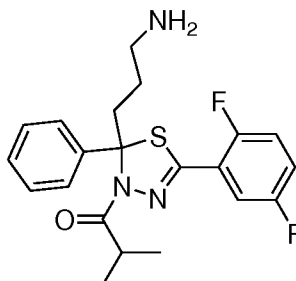
25 Fremstilling av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

Til en løsning av 1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on (100 mg, 0,225 mmol) i MeOH (3 ml) ble det tilsatt 1 N HCl/MeOH (1 ml), etterfulgt av 10 % Pd/C (40 mg, fuktig, Degussa-type). Etter
 30 omrøring under en H_2 -ballong i 3 timer ble blandingen filtrert og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet som et hvitt skum.

MS-ESI(+) m/z 418 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (m, 1 H), 7,43 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,35 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,25 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 3,47 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,48 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

5 Eksempel 81



1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (enantiomer A)

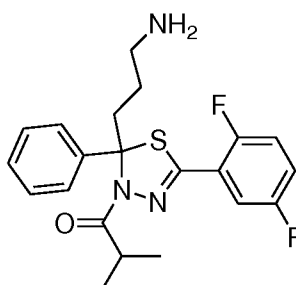
10 Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 80 ved å anvende isobutyrylchlorid i stedet for pivaloylchlorid. 1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on-enantiomerene ble separert på en kiral kolonne (Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm) under eluering med 1:1 EtOH/heksaner, hvorved man fikk den mest polare enantiomer A og den minst polare enantiomer B. Reduksjon av azidgruppen i enantiomer A
15 ga sluttproduktet.

MS-ESI(+) m/z 404 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 1 H), 7,45 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,35 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,25 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,57 (m, 3 H), 1,18 (dd, 6 H, $J = 11$ Hz, 6 Hz).

20

Eksempel 82



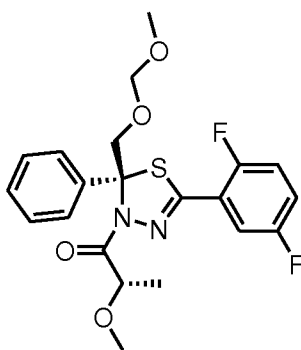
1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on (enantiomer B)

25

Fremstilt som i eksempel 81 ved å anvende den minst polare enantiomer B.

MS-ESI(+) m/z 404 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 1 H), 7,45 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,35 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,28 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H),
30 2,36 (m, 1 H), 2,11 (br, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,57 (m, 1 H), 1,18 (dd, 6 H, $J = 7$ Hz, 13 Hz).

Eksempel 83 (ikke ifølge oppfinnelsen)

Syntese av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Trinn AFremstilling av 2-(metoksymetoksy)-1-fenyletanon

Til en avkjølt (0 °C) løsning av 2-hydroksyacetoferon (1,0 g, 7,3 mmol) i DMF (50 ml) ble det tilsatt litiumhydrid (74 mg, 95 %, 8,8 mmol). Etter omrøring i 30 minutter ble MOM-Cl (0,73 ml, 9,5 mmol) sakte tilsatt via sprøyte, og blandingen ble sakte varmet opp til romtemperatur og ble omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet NH₄Cl (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (6 x 50 ml) og saltløsning (50 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Den brune resten ble kromatografert (9:1-4:1 heksaner/-etylacetat), hvorved man fikk produktet som en fargeløs olje (0,60 g, 45 %).

Trinn B

Fremstilling av 5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol

Til en løsning av 2-(metoksymetoksy)-1-fenyletanon (0,60 g, 3,33 mmol) i EtOH/DCM (3:1, 12 ml) ble det tilsatt 2,5-difluorbenzotiohydrazid (0,63 g, 3,33 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Den brune resten ble kromatografert (9:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet som en gul olje (0,73 g, 63 %).

Trinn C

Fremstilling av (S)-2-(t-butyldifenylsilyloksy)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksy-metoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on

Til en løsning av (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propansyre (0,70 g, 2,14 mmol) i DMF (20 ml) ble det tilsatt 5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol (0,50 g, 1,43 mmol), etterfulgt av PyBOP (1,11 g, 2,14 mmol) og DIEA (497 µl, 2,85 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble

blandingen behandlet med mettet NaHCO_3 (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (6 x 30 ml) og saltløsning (30 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Den gule resten ble kromatografert (19:1-9:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk den minst polare diastereomer (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on (110 mg, 12 %), og den mest polare diastereomer (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-1-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on (146 mg av en blanding med utgangsmateriale i forholdet 1:1) som gule oljer. Absolutt stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksymetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Trinn D

Fremstilling av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on

Til en avkjølt (0 °C) løsning av (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on (110 mg, 0,17 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt TBAF (0,28 ml, 1,0 M, 0,28 mmol). Etter sakte oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 timer ble blandingen behandlet med 0,5 N HCl (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 30 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med NaHCO_3 (30 ml) og saltløsning (30 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Den blekgule resten ble kromatografert (9:1-4:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet som et hvitt, fast stoff (0,045 g, 64 %).

Trinn E

Fremstilling av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

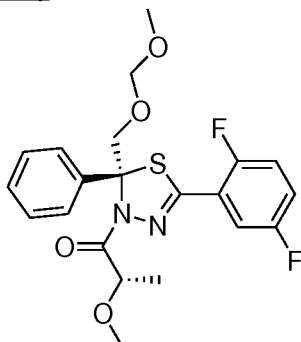
Til en avkjølt (0 °C) løsning av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on (45 mg, 0,11 mmol) i DMF ble det tilsatt metyljodid (100 μl , 1,6 mmol), etterfulgt av natriumhydrid (10 mg). Etter sakte oppvarming til romtemperatur og omrøring i 16 timer ble blandingen behandlet med mettet NH_4Cl (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med vann (6 x 10 ml) og saltløsning (10 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert trykk. Den blekgule resten ble kromatografert (4:1-2:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet som en blekgul olje (0,040 g, 86 %).

MS-ESI(+) m/z 437 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,78 (d, 1 H, $J = 10$ Hz), 4,71 (q, 1 H, $J = 7$ Hz), 4,59 (d, 1 H, $J = 10$ Hz), 3,43 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 1,48 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksymetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 84 (ikke ifølge oppfinnelsen)



(S)-1-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

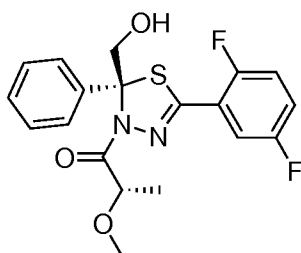
Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 83 ved å anvende (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-1-((S)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on fra trinn C.

MS-ESI(+) m/z 437 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 4,76 (m, 4 H), 4,47 (d, 1 H, $J = 10$ Hz), 3,41 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 1,47 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ut fra (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksymetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 85 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksymetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Til en løsning av (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-((metoksymetoksy)metyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on (16 mg, 0,037 mmol) i MeOH (2 ml) ble det tilsatt HCl (300 μl av en 6 M løsning). Etter omrøring ved 50 $^{\circ}\text{C}$ i 5 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom mettet NaHCO_3 (20 ml) og etylacetat (10 ml). Vannfasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (10 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert under redusert

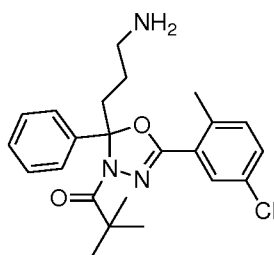
trykk. Den blekgule resten ble kromatografert (9:1-2:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet som en fargeløs gummi (4,2 mg, 29 %).

MS-ESI(+) m/z 393 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (m, 1 H), 7,37 (m, 5 H), 7,13 (m, 2 H), 4,74 (m, 2 H), 4,48 (d, 1 H, $J = 11$ Hz), 4,19 (d, 1 H, $J = 10$ Hz), 3,44 (s, 3 H), 1,59 (m, 3 H).

Absolutt stereokjemi ble fastlagt ved undersøkelse av en protein:inhibitor-kokrystallstruktur av Eg5 og (S)-1-((R)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksymetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

10 Eksempel 86 (ikke ifølge oppfinnelsen)



15 Syntese av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-metylfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

Trinn A

Fremstilling av N'-(4-azido-1-fenylbutyliden)-5-klor-2-metylbenzohydrazid

Til en løsning av 5-klor-2-metylbenzohydrazid (2,70 g, 14,62 mmol) fremstilt som i eksempel 1, trinn B, i toluen (100 ml) ble det tilsatt 4-azido-1-fenylbutan-1-on (3,04 g, 16,1 mmol) fremstilt som i eksempel 70, trinn A, etterfulgt av p-toluensulfonsyre-monohydrat (0,28 g, 1,46 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til reflux og omrørt under en Dean-Stark-felle i 16 timer. Den avkjølte blanding ble fortynnet med EtOAc (300 ml) og vasket med NaHCO_3 (100 ml). Vannlaget ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), og de kombinerte organiske stoffer ble vasket med saltløsning (100 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert. Resten ble trituret med eter og filtrert, hvorved man fikk produktet (3,09 g, 59 %) som et gyllenbrunt, fast stoff.

Trinn B

30 Fremstilling av 1-(2-(3-azidopropyl)-5-(5-klor-2-metylfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

Til en løsning av N'-(4-azido-1-fenylbutyliden)-5-klor-2-metylbenzohydrazid (100 mg, 0,28 mmol) i pyridin (1 ml) ble det tilsatt pivaloylklorid (70 μl , 0,56 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble den heterogene blandingen behandlet med vann (10 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De kombinerte organiske faser ble vasket

suksessivt med 10 % NaHSO₄ (2 x 10 ml), NaHCO₃ (10 ml) og saltløsning (10 ml), så tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Resten ble renset ved hjelp av preparativ TLC (9:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk produktet (62 mg, 50 %) som en fargeløs olje.

5 Trinn C

Fremstilling av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-metylphenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

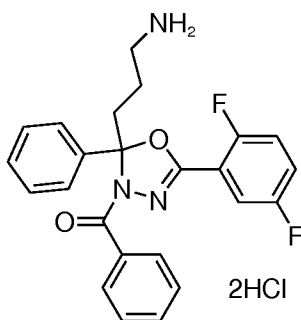
Til en løsning av 1-(2-(3-azidopropyl)-5-(5-klor-2-metylphenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on (62 mg, 0,141 mmol) i metanol (2 ml) ble det tilsatt PtO₂ (5 mg), etterfulgt av 1 N HCl/MeOH (0,42 ml, 0,42 mmol). Blandingen ble hydrogenert under en ballongatmosfære i 4 timer og så filtrert gjennom GF-papir, og filtratet ble konsentrert. Resten ble renset ved hjelp av hurtigkolonnekromatografi (CH₂Cl₂ til 3 % MeOH/CH₂Cl₂ til 10 %), hvorved man fikk di-HCl-produktet som ble triturert med heksaner og filtrert, hvorved man fikk et hvitt, fast stoff (18 mg, 26 %).

15 MS-ESI(+) *m/z* 414 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1 H), 7,54 (d, 2 H, *J* = 7 Hz), 7,33 (m, 4 H), 7,22 (d, 1 H, *J* = 9 Hz), 3,36 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,46 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

De følgende eksempler ble fremstilt ved å anvende de passende substituerte benzohydrazider, ketoner og syreklorider.

Eksempel 87 (ikke ifølge oppfinnelsen)



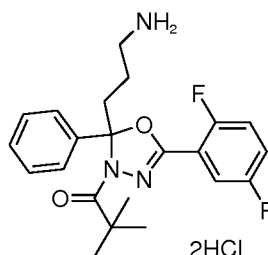
25

(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorphenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(fenyl)metanondihydroklorid

MS-ESI(+) *m/z* 421,9 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, 2 H, *J* = 8 Hz), 7,67 (d, 2 H, *J* = 8 Hz), 7,46 (m, 1 H), 7,36 (m, 6 H), 7,12 (m, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 3,00 (brs, 2 H), 2,63 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H).

30

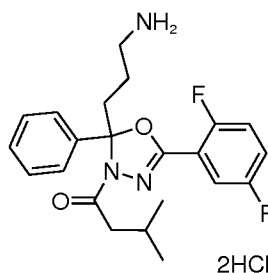
Eksempel 88 (ikke ifølge oppfinnelsen)

5 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 402 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,33 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

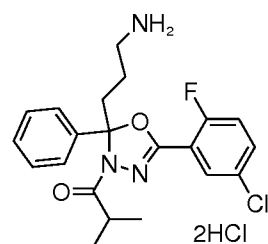
10

Eksempel 89 (ikke ifølge oppfinnelsen)

15 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-3-metylbutan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 402 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,51 (m, 1 H), 7,34 (m, 3 H), 7,15 (t, 2 H, $J = 8$ Hz), 3,20 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,49 (m, 1 H),
20 2,11 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, $J = 7$ Hz).

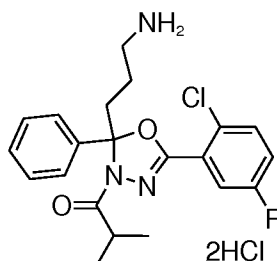
Eksempel 90 (ikke ifølge oppfinnelsen)

25 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 404,4 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,13 (t, 1 H, $J = 9$), 3,31 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,04 (brs, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,17 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,07 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

5 Eksempel 91 (ikke ifølge oppfinnelsen)



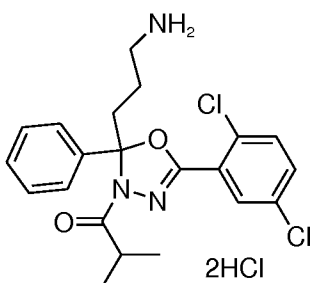
10 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klor-5-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 404 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (m, 3 H), 7,45 (m, 1 H), 7,33 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,06 (brs, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,19 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,09 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

15

Eksempel 92 (ikke ifølge oppfinnelsen)

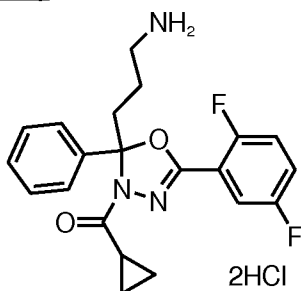


20 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 420 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 7,57 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,42 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,34 (m, 4 H), 3,30 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,07 (brs, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,19 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,09 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

25

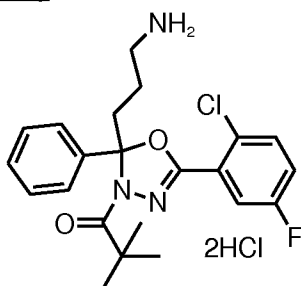
Eksempel 93 (ikke ifølge oppfinnelsen)

5 (2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(syklopropyl)-metanondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 386 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 2,84 (brs, 2 H), 2,58 (m, 3 H), 1,65 (m, 2 H), 1,05 (m, 1 H), 1,05 (m, 1 H), 0,98 (m, 1 H), 0,87 (m, 2 H).

10 Eksempel 94 (ikke ifølge oppfinnelsen)

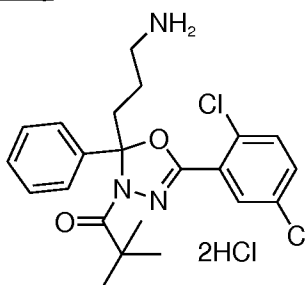


15 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klor-5-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 418 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 7,33 (m, 3 H), 7,10 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H).

20 Eksempel 95 (ikke ifølge oppfinnelsen)

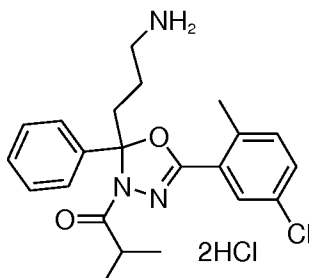


25 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 435 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 7,55 (d, 2 H, $J = 6$), 7,40 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 7,34 (m, 4 H), 3,32 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H).

5 Eksempel 96 (ikke ifølge oppfinnelsen)

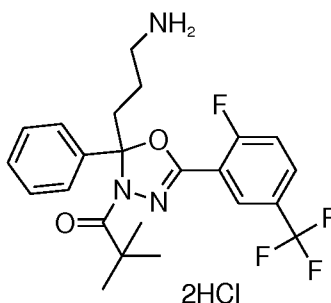


1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-metylfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-ondihydroklorid

10 MS-ESI(+) m/z 400 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,33 (m, 4 H), 7,22 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 3,26 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,53 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 1,18 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 1,07 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

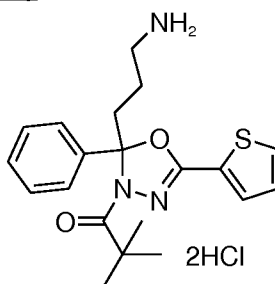
15 Eksempel 97 (ikke ifølge oppfinnelsen)



1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

20 MS-ESI(+) m/z 452 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 7,73 (m, 1 H), 7,55 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 7,34 (m, 4 H), 3,38 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H).

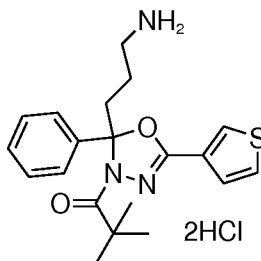
Eksempel 98 (ikke ifølge oppfinnelsen)

5 1-(2-(3-aminopropyl)-2-phenyl-5-(tiofen-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 372 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (m, 3 H), 7,46 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 7,32 (m, 3 H), 7,07 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

10 Eksempel 99 (ikke ifølge oppfinnelsen)

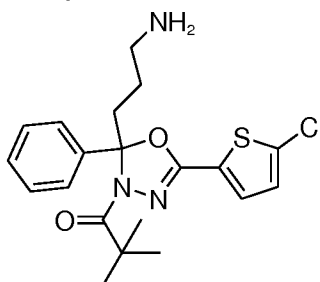


15 1-(2-(3-aminopropyl)-2-phenyl-5-(tiofen-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 372 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 1 H, $J = 3$ Hz), 7,53 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 7,48 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 7,33 (m, 4 H), 3,24 (m, 1 H), 2,99 (brs, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

20 Eksempel 100 (ikke ifølge oppfinnelsen)



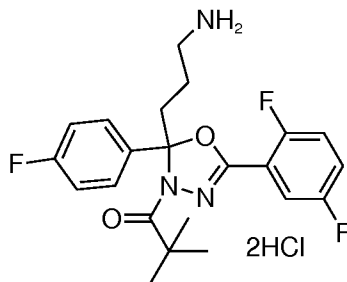
25 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klortiofen-2-yl)-2-phenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

MS-ESI(+) m/z 406 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,33 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 6,89 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 3,23 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H).

5

Eksempel 101 (ikke ifølge oppfinnelsen)



1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(4-fluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-onidihydroklorid

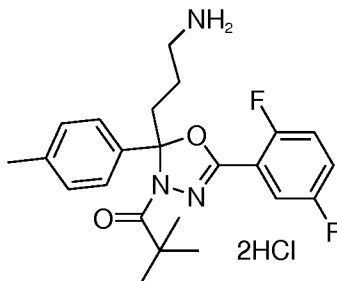
10

MS-ESI(+) m/z 420 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 2,97 (brs, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H).

15

Eksempel 102 (ikke ifølge oppfinnelsen)



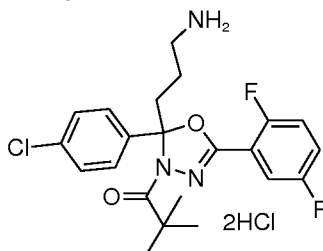
1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-p-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-onidihydroklorid

20

MS-ESI(+) m/z 416 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (m, 3 H), 7,13 (m, 4 H), 3,26 (m, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

Eksempel 103 (ikke ifølge oppfinnelsen)



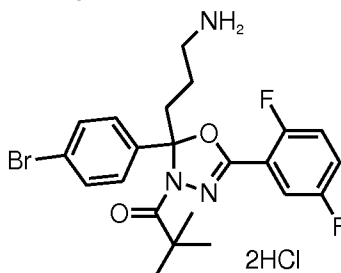
25

1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on dihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 436 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,44 (m, 1 H), 7,30 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,15 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

Eksempel 104 (ikke ifølge oppfinnelsen)

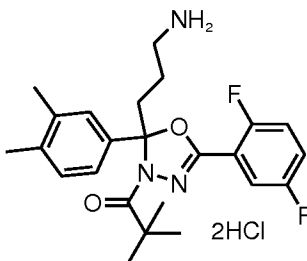


1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-bromofenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on dihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 480 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 5 H), 7,15 (m, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 3,05 (brs, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

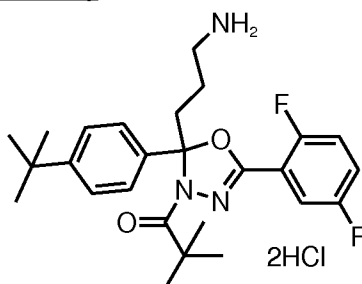
Eksempel 105 (ikke ifølge oppfinnelsen)



1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,4-dimetylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on dihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 429,9 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

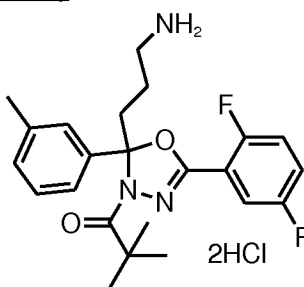
Eksempel 106 (ikke ifølge oppfinnelsen)

5 1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-tert.-butylfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 458 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,12 (m, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,04 (brs, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,24 (s, 9 H).

10 Eksempel 107 (ikke ifølge oppfinnelsen)

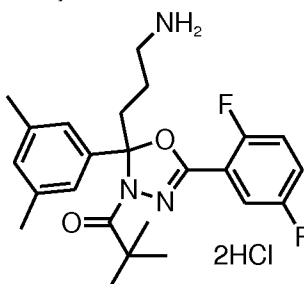


15 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-m-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 416 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7,22 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,13 (m, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,04 (brs, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

20 Eksempel 108 (ikke ifølge oppfinnelsen)

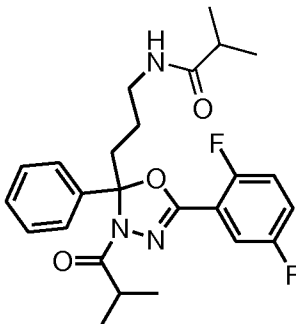


25 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ondihydroklorid

MS-ESI(+) m/z 429,9 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 1 H), 7,14 (m, 4 H), 6,95 (s, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,49 (m, 1 H), 2,28 (s, 6 H), 1,99 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

5 Eksempel 109 (ikke ifølge oppfinnelsen)



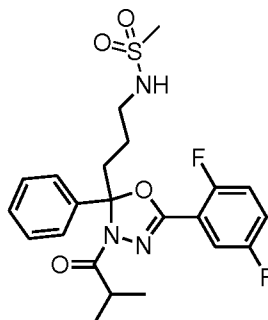
Syntese av N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-oksadiazol-2-yl)propyl)isobutyramid

10 Til en løsning av 1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on-dihydroklorid, fremstilt som i eksemplene ovenfor, 50 mg, 0,11 mmol, i vannfritt CH_2Cl_2 (1 ml) ble det tilsatt DIEA (95 μl , 0,54 mmol), etterfulgt av isobutyrylchlorid (17 μl , 0,16 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble blandingen behandlet med 1 N HCl (10 ml) og ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). De
15 kombinerte organiske faser ble vasket med saltløsning (10 ml), så tørket over Na_2SO_4 og konsentrert. Resten ble kromatografert (4:1-2:1 heksaner/EtOAc), hvorved man fikk produktet (31 mg, 62 %) som en fargeløs gummi.

MS-ESI(+) m/z 458,1 ($M + 1$) påvist.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (m, 3 H), 7,36 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 3,33 (m, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,16 (m, 12 H).

Eksempel 110 (ikke ifølge oppfinnelsen)



25

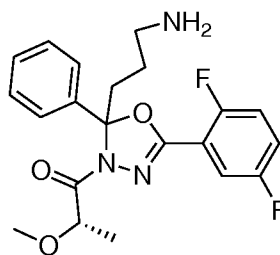
N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-oksadiazol-2-yl)propyl)-metansulfonamid

Fremstilt som i eksempel 109 ved å anvende metansulfonylchlorid i stedet for isobutyrylchlorid.

MS-ESI(+) m/z 466,1 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (m, 3 H), 7,38 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 3,41 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,59 (m, 1 H), 1,74 (m, 2 H), 1,21 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,15 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz).

Eksempel 111 (ikke ifølge oppfinnelsen)



Syntese av (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Trinn A

Fremstilling av (S)-2-metoksypropansyreanhydrid

Til en løsning av (S)-2-metoksypropansyre (0,25 g, 4,80 mmol) i CH_2Cl_2 (2 ml) ble det tilsatt EDCI (0,46 g, 2,38 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time ble heksaner tilsatt, og blandingen ble filtrert, hvorved man fikk produktet (0,24 g, 53 %).

Trinn B

Fremstilling av (2S)-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

Til en løsning av N'-(4-azido-1-fenylbutyliden)-2,5-difluorbenzohydrazid (100 mg, 0,29 mmol), fremstilt som i eksempel 85, trinn A, i DCE (1 ml) ble det tilsatt (S)-2-metoksypropansyreanhydrid fra det forutgående trinn (277 mg, 1,46 mmol). Etter omrøring ved reflux i 48 timer ble råblandingen kromatografert (CH_2Cl_2 til 2,5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), hvorved man fikk produktet (81 mg, 65 %) som en klar olje.

Trinn C

Fremstilling av (2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

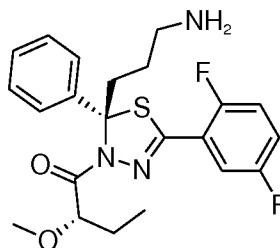
(2S)-1-(2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on (50 mg, 0,11 mmol) ble redusert som i eksempel 86, trinn C, hvorved man fikk produktet (32 mg, 68 %) som en fargeløs olje.

MS-ESI(+) m/z 404 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,34 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 4,58 (q, 0,5 H, $J = 7$ Hz), 4,52 (q, 0,5 H, $J = 7$ Hz), 3,38 (s, 1,5 H), 3,22 (s, 1,5 H), 3,10 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 1,90 (m, 3 H), 1,49 (d, 1,5 H, $J = 7$ Hz), 1,27 (d, 1,5 H, $J = 7$ Hz).

5 Blanding av diastereomerer i forholdet 1:1.

Eksempel 112



10 (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksybutan-1-on

Fremstilt som i eksempel 71 ved å anvende (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-butansyre i stedet for (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propansyre.

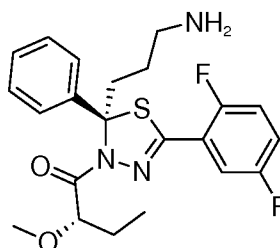
MS-APCI(+) m/z 434 ($M + 1$) påvist.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 3 H), 7,35 (tilsynelatende t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,28 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,53 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 4 Hz), 3,40 (s, 3 H), 3,26 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,94 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H, $J = 8$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

20

Eksempel 113



25 (S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksybutan-1-on

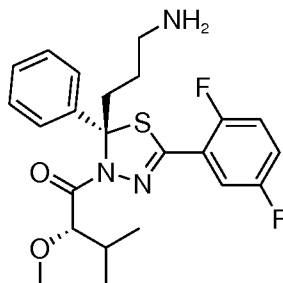
Fremstilt som i eksempel 71 ved å anvende (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-butansyre i stedet for (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propansyre.

MS-APCI(+) m/z 434 ($M + 1$) påvist.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (m, 3 H), 7,36 (tilsynelatende t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,13 (m, 2 H), 4,54 (dd, 1 H, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 3,31 (s, 3 H), 3,23 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 1,94 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,08 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-amino-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 114



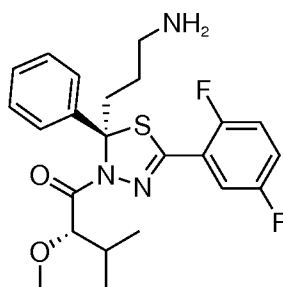
(S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-3-metylbutan-1-on

Fremstilt som i eksempel 71 ved å anvende 2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-3-metylbutansyre i stedet for (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propansyre. Produkt erholdt som en blanding av diastereomerer i forholdet 2:1.

MS-APCI(+) m/z 448 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (m, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,45 (d, 0,33 H, $J = 5$ Hz), 4,10 (d, 0,66 H, $J = 5$ Hz), 3,39 (s, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,22 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 1,09 (d, 0,85 H, $J = 7$ Hz), 0,99 (m, 3 H), 0,82 (d, 2,15 H, $J = 7$ Hz).

Eksempel 115



(S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-3-metylbutan-1-on

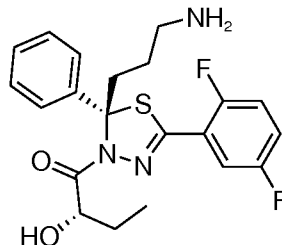
Fremstilt som i eksempel 71 ved å anvende 2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-3-metylbutansyre i stedet for (S)-2-(tert.-butyldifenylsilyloksy)propansyre.

MS-APCI(+) m/z 448 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (m, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 4,45 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 3,27 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 2,49 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 1,09 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 0,99 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 116



(S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksybutan-1-on

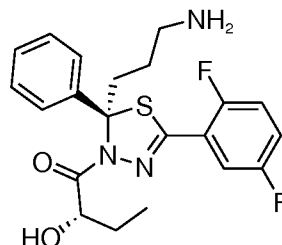
Fremstilt som i eksempel 73.

MS-APCI(+) m/z 420 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 4,78 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 4 Hz), 3,19 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

Eksempel 117



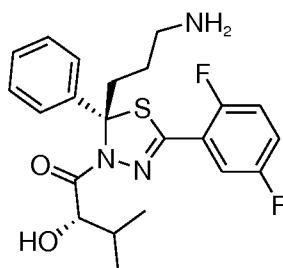
(S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksybutan-1-on

Fremstilt som i eksempel 73.

MS-APCI(+) m/z 420 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (m, 3 H), 7,38 (tilsynelatende t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,31 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 4,77 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 3 Hz), 3,16 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,49 (m, 1 H), 1,99 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,07 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

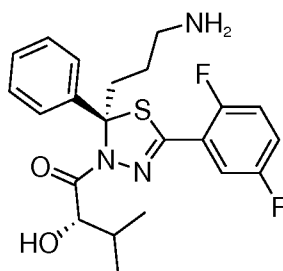
Eksempel 118

(S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-
hydroksy-3-metylbutan-1-on

Fremstilt som i eksempel 73. Produkt erholdt som en blanding av diastereomerer i forholdet 2:1.

MS-APCI(+) m/z 434 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (m, 3 H), 7,38 (tilsynelatende t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,32 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 4,71 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H), 1,14 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 1,12 (m, 3 H), 0,87 (d, 1,4 H, $J = 7$ Hz), 0,66 (d, 1,6H, $J = 6$ Hz).

Eksempel 119

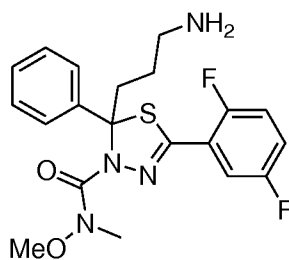
(S)-1-((R)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-
hydroksy-3-metylbutan-1-on

Fremstilt som i eksempel 73.

MS-APCI(+) m/z 434 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (m, 3 H), 7,34 (tilsynelatende t, 2 H, $J = 8$ Hz), 7,26 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 4,65 (d, 1 H, $J = 3$ Hz), 3,24 (m, 1 H), 2,98 (t, 2 H, $J = 6$ Hz), 2,64 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,08 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 0,86 (d, 3 H, $J = 7$ Hz).

Stereokjemi ble fastlagt ved sammenligning med (S)-1-((S)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on.

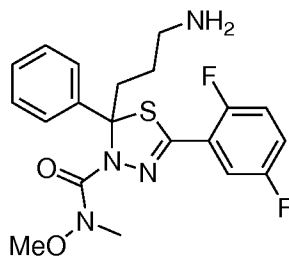
Eksempel 120

2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-
karboksamid (enantiomer A)

Fremstilt som beskrevet tidligere i eksempel 68. Tert.-butyl-3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-karbamatenantiomere ble separert på en kiral kolonne (Chiralcel ODH 250 x 20 mm) under eluering med 2 % EtOH/heksaner, hvorved man fikk den minst polare enantiomer A og den mest polare enantiomer B. Boc-avbeskyttelse av enantiomer A ga sluttproduktet.

MS-ESI(+) m/z 421 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (br, 3 H), 7,52 (m, 3 H), 7,34 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,06 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H).

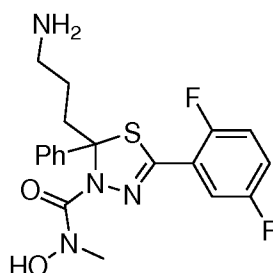
Eksempel 121

2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-
karboksamid (enantiomer B)

Fremstilt som i eksempel 120 ved å anvende den mest polare enantiomer B.

MS-ESI(+) m/z 421 ($M + 1$) påvist.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (br, 3 H), 7,52 (m, 3 H), 7,34 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,06 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H).

Eksempel 122

Syntese av 2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Trinn A

Fremstilling av (2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1H-imidazol-1-yl)metanon

Til en løsning av 2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol (0,492 g, 1,37 mmol) i THF (8 ml) ble det tilsatt 1,1'-karbonyldiimidazol (0,266 g, 1,64 mmol). Etter omrøring ved 75 °C i 2 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og oppløst i diklormetan (20 ml). Løsningen ble vasket med HCl (0,5 M), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert, hvorved man fikk råproduktet.

Trinn B

Fremstilling av (2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(3-metylimidazoliumjodid-1-yl)metanon

Til en løsning av (2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1H-imidazol-1-yl)metanon (0,621 g, 1,37 mmol) i acetonitril (5 ml) ble det tilsatt jodmetan (0,972 g, 6,85 mmol). Etter omrøring i en lukket kolbe i 24 timer ble blandingen konsentrert, hvorved man fikk råproduktet.

Trinn C

Fremstilling av 2-(3-azidopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Til en løsning av (2-(3-azidopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(3-metylimidazoliumjodid-1-yl)metanon (0,112 g, 0,188 mmol) og O-(tert.-butyl)-hydroksylaminhydroklorid (0,047 g, 0,376 mmol) i diklormetan (3 ml) ble det tilsatt trietylamin (0,095 g, 0,941 mmol). Etter omrøring i 1 time ble blandingen konsentrert under redusert trykk og kromatografert (10:1 heksaner/etylacetat), hvorved man fikk produktet (0,078 g, 87 %).

Trinn DFremstilling av 2-(3-azidopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Til en avkjølt (0 °C) løsning av 2-(3-azidopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid (0,061 g, 0,13 mmol) og jodmetan (0,18 g, 1,3 mmol) i DMF (4 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (0,006 g, 0,26 mmol). Etter omrøring ved 0 °C i 30 minutter og så ved romtemperatur i 1 time ble blandingen fordelt mellom etylacetat (10 ml) og mettet NH₄Cl (5 ml). Det organiske laget ble vasket med vann (2 x 5 ml), tørket og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk råproduktet.

Trinn EFremstilling av 2-(3-aminopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Til en løsning av 2-(3-azidopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid (0,032 g, 0,065 mmol) og platinaoksid (15 mg) i metanol (3 ml) ble det tilsatt HCl (5,3 M løsning i dioksan, 0,05 ml). Etter omrøring under en hydrogenballong i 1 time ble blandingen filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk produktet.

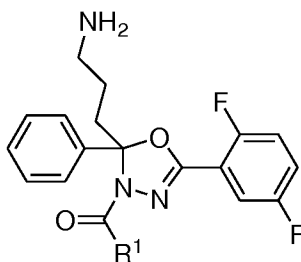
Trinn FFremstilling av 2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Til 2-(3-aminopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid (0,023 g, 0,05 mmol) ble det tilsatt TFA (2 ml). Etter omrøring i 18 timer ble blandingen konsentrert og kromatografert (10:1:0,2 diklormetan/-metanol/30 % NH₄OH), hvorved man fikk produktet (0,01 g, 49 %).

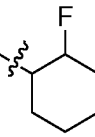
MS-ESI(+) *m/z* 407 (M + 1) påvist.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, 2 H), 7,36 (m, 3 H), 7,29 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,12 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H).

De følgende forbindelser som ikke er en del av oppfinnelsen fremstilles ved å anvende fremgangsmåtene som er beskrevet ovenfor, ved å benytte de passende substituerte reagenser.

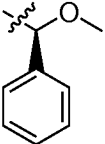
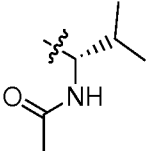
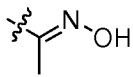
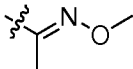


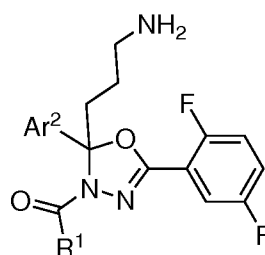
R ¹	Navn
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(pyridin-3-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(pyridin-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(3-metylfuran-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(2-metyltiazol-5-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(5-metyltiofen-2-yl)metanon
	(3-aminofenyl)(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)metanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)butan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylbutan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-etylbutan-1-on
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(syklobutyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorofenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(syklopentyl)metanon

	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(2-fluorsykloheksyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(1-metylsyklopropyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(1-(trifluormetyl)syklopropyl)metanon
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksybutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksybutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-3-metylbutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-3,3-dimetylbutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyl-2-hydroksyetanon
	(2S)-2-amino-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyletanon
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyl-2-(metylamino)etanon
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-etoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(trifluormetoksy)propan-1-on

	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-3-metylbutan-1-on
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(1-hydroksysyklopropyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)(1-metoksysyklopropyl)metanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-2-metylpropan-1-on

	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-metylpropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksybutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-3,3-dimetylbutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-isobutoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-isopropoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-tert.-butoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(2-metoksyetoksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-fenoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(pyridin-2-yloksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(benzyloksy)propan-1-on

	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-fenyletanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-3-metoksypropan-1-on
	N-((S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)acetamid
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)propan-1,2-dion
	(Z)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(hydroksyimino)propan-1-on
	(Z)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-(metoksyimino)propan-1-on



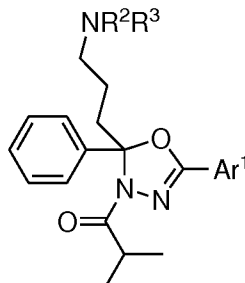
Ar ²	R ¹	Navn
4-metylfenyl	(S)-1-metoksyetyl	(2S)1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-p-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
4-klorfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
4-bromfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-bromfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
4-t-butylfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-tert.-butylfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3,4-dimetylfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,4-dimetylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-

		yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-metylfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-m-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3,5-dimetylfenyl	(S)-1-metoksyetyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
2-klorfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(2-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
2-etylfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-etylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-nitrofenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-nitrofenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-hidroksyfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hidroksyfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-aminofenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminofenyl)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-karboksyfenyl	t-butyl	3-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-pivaloyl-2,3-dihydro-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-benzosyre
3-cyanofenyl	t-butyl	4-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-pivaloyl-2,3-dihydro-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-benzonitril
3,4-diklorfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(3,4-diklorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-fluorfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-fluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
3-klorfenyl	t-butyl	1-(2-(3-aminopropyl)-2-(3-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
4-fluorfenyl	(S)-2-	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-

	metoksyetyl	difluorfenyl)-2-(4-fluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-fluorfenyl	(S)-2-metoksyetyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-fluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
2-klorfenyl	(S)-2-metoksyetyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(2-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

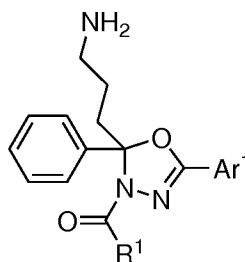
3-metylfenyl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-m-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
3-etylfenyl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-etylfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
3-pyridyl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
5-metyltiofen-2-yl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(5-metyltiofen-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
1-metyl-1H-imidazol-2-yl)	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
2-metyltiazol-4-yl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-metyltiazol-4-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
2-metylfenyl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-o-tolyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
2-pyridyl	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
2-(1H-imidazol-4-yl)	isopropyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

3-amino-1H-pyrazol-5-yl	isopropyl	1-(2-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
-------------------------	-----------	---



NR²R³	Ar¹	Navn
NH₂	2-fluorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
NH₂	2-klorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
NH-Ala-Ala	2,5-difluorfenyl	
NHC(=O)(CH₂)₂-NMe₂	2,5-difluorfenyl	N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-isobutyryl-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-oksadiazol-2-yl)propyl)-3-(dimetylamino)propanamid
	2,5-difluorfenyl	1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2-(3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
	2,5-difluorfenyl	1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
	2,5-difluorfenyl	1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on

5



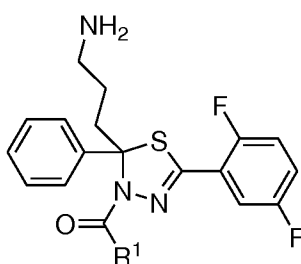
R ¹	Ar ¹	Navn
t-butyl	2-fluorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	2-klorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	3-fluorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	3-klorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	2-fluor-5-klorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	2-klor-5-metylfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klor-5-metylfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	2-trifluor- metyl-5-fluorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-fluor-2-(trifluor-metyl)fenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2-klor-5-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klor-5-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

(S)-2-metoksyetyl	2,5-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	3-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

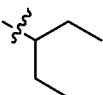
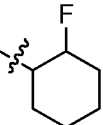
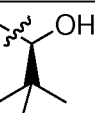
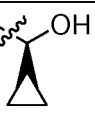
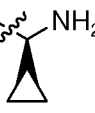
(S)-2-metoksyetyl	3-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2-fluor-5-metoksyfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluor-5-metoksyfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2,3-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,3-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	3,4-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3,4-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	3,5-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

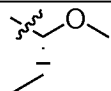
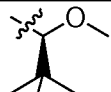
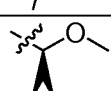
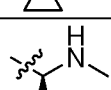
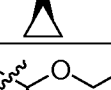
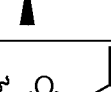
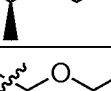
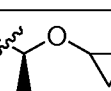
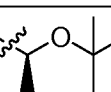
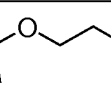
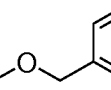
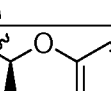
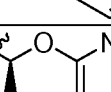
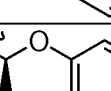
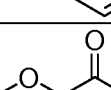
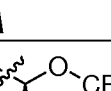
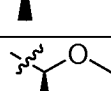
(S)-2-metoksyetyl	tiofen-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(tiofen-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	tiofen-3-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(tiofen-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	5-klortiofen-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klortiofen-2-yl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	2-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	3-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	4-klorpyridin-3-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(4-klorpyridin-3-yl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
(S)-2-metoksyetyl	3-klorpyridin-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorpyridin-2-yl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
acetyl	2,5-difluorfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)etanon

t-butyl	2-fluor-5-metoksyfenyl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluor-5-metoksyfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	3,6-difluorpyridin-2-yl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3,6-difluorpyridin-2-yl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on
t-butyl	4-fluorpyridin-3-yl	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(4-fluorpyridin-3-yl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on

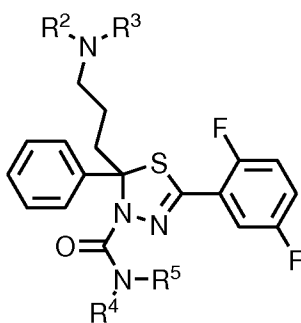


R ¹	Navn
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(fenyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(pyridin-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(pyridin-3-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(3-metylfuran-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(2-metyltiazol-5-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(5-metyltiofen-2-yl)metanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metylbutan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)butan-1-on

	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-etylbutan-1-on
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklobutyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(syklopentyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(2-fluorsykloheksyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1-metylsyklopropyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1-(trifluormetyl)syklopropyl)metanon
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksypropan-1-on
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksybutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-3,3-dimetylbutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyl-2-hydroksyetanon
	(2S)-2-amino-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyletanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1-hydroksysyklopropyl)metanon
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(1-metoksysyklopropyl)metanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-hydroksy-2-metylpropan-1-on
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-metylpropan-1-on

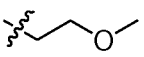
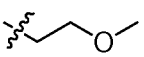
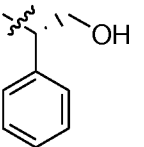
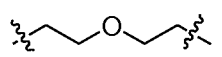
	(2R)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksybutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-3,3-dimetylbutan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyl-2-metoksyetanon
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropyl-2-(metylamino)etanon
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-etoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-isobutoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-isopropoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-syklopropoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-tert.-butoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(2-metoksyetoksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(benzyloksi)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-fenoksypropan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(pyridin-2-yloksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)propan-1-on
	2-((2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-1-oksopropan-2-yloksy)eddiksyre
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(trifluormetoksy)propan-1-on
	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorophenyl)-2-phenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksy-2-fenyletanon

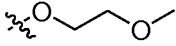
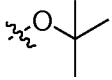
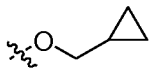
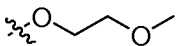
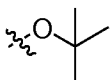
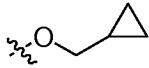
	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metoksypropan-1-on
	metyl-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat
	etyl-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksylat
	N-((2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-3-metyl-1-oksobutan-2-yl)acetamid
	1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)propan-1,2-dion
	(Z)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(hydroksyimino)propan-1-on
	(Z)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-(metoksyimino)propan-1-on

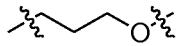
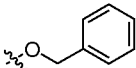
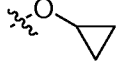
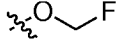
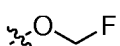
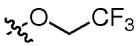
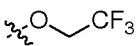


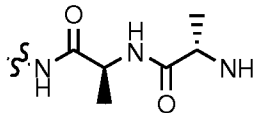
5

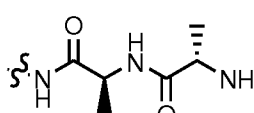
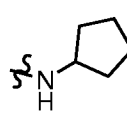
R ⁴	R ⁵	NR ² R ³	Navn
H	H	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	Me	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

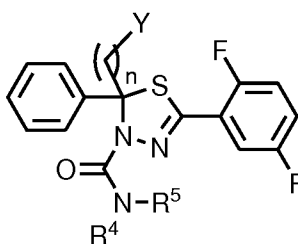
Me	Et	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-etyl-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Et	Et	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N,N-dietyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	Et	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-etyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	3-pyridyl	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-2-fenyl-N-(pyridin-3-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	syklo-propyl	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-syklopropyl-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	2-pyridyl	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-metyl-2-fenyl-N-(pyridin-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-(2-metoksyetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-fenyl)-N-((S)-2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
		NH ₂	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(morfolino)-metanon
H	OH	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluor-

			fenyl)-N-hydroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OMe	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OEt	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-(2-metoksyetoksy)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-(syklopropylmetoksy)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OH	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OEt	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-(2-metoksyetoksy)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-(syklopropylmetoksy)-5-(2,5-difluor-

			fenyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
i-prop-yl	OH	NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-isopropyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
		NH ₂	(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(isoksazolidin-2-yl)-metanon
fenyl		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-(benzyl-oksy)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,2-difenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-N-syklo-propoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-(fluormetoksy)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-(fluormetoksy)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-N-(2,2,2-trifluoretoksy)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		NH ₂	2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metyl-2-fenyl-N-(2,2,2-trifluoretoksy)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe	NHMe	5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-(3-(metylamino)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-

			karboksamid
Me	OMe	NHMe	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(dimethylamino)propyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe		2-(3-((S)-2-((S)-2-amino-propanamido)propanamido)-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OEt	NHMe	5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-N-metyl-2-(3-(methylamino)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OEt	NMe ₂	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(dimethylamino)propyl)-N-etoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

Me	OEt		2-(3-((S)-2-((S)-2-amino-propanamido)propan-amido)-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OEt		2-(3-((S)-2-((S)-2-amino-propanamido)propan-amido)-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

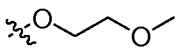
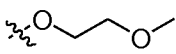
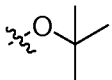
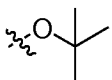
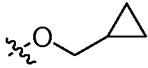


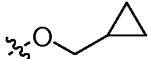
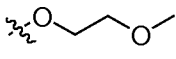
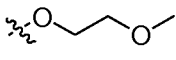
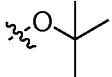
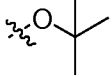
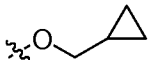
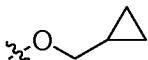
R ⁴	R ⁵	n	Y	Navn
H	OH	2	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-2-

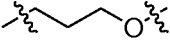
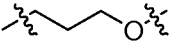
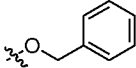
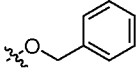
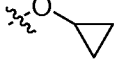
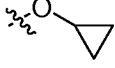
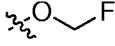
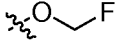
				(2-hidroksyetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OH	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-(3-hidroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OH	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hidroksykarbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)etyldihydrogenfosfat
H	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hidroksykarbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyldihydrogenfosfat
Me	OH	1	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-(hidroksymetyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OH	2	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OH	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-(3-hidroksypropyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OH	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hidroksy(metyl)karbamo-yl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-metyldihydrogenfosfat
Me	OH	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hidroksy(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)etyldihydrogenfosfat
Me	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hidroksy(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-propyldihydrogenfosfat

H	OMe	1	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksy-metyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OMe	2	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-hydroksy-etyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OMe	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksy-propyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OMe	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)metyl-dihydrogenfosfat
H	OMe	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)etyldihydro-genfosfat
H	OMe	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
Me	OMe	1	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(hydroksy-metyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe	2	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-hydroksy-etyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksy-propyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe	4	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(4-hydroksy-butyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OMe	1	OP(O)(OH) ₂	(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-

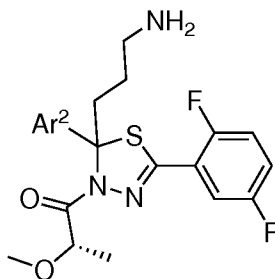
				metyldihydrogenfosfat
Me	OMe	2	OP(O)(OH) ₂	2-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)etyl-dihydrogenfosfat
Me	OMe	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
Me	OMe	4	OP(O)(OH) ₂	4-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metoksy-(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)butyl-dihydrogenfosfat

H	OEt	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-2-(3-hidroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H	OEt	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(etoksykarbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
H		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hidroksypropyl)-N-(2-metoksyetoksy)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(2-metoksyetoksykarbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
H		3	OH	N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hidroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(tert.-butoksykarbamoyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
H		3	OH	N-(syklopropylmetoksy)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hidroksypropyl)-

				2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)- karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(syklopropylmetoksy- karbamoyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2- fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2- yl)propyldihydrogenfosfat
Me	OEt	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-etoksy-2-(3- hydroksypropyl)-N-metyl-2-fenyl- 1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me	OEt	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(etoksy- (metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3- dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl- dihydrogenfosfat
Me		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksy- propyl)-N-(2-metoksyetoksy)-N- metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)- karboksamid
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-((2- metoksyetoksy)(metyl)karbamoyl)- 2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol- 2-yl)propyldihydrogenfosfat
Me		3	OH	N-tert.-butoksy-5-(2,5-difluor- fenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-N- metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)- karboksamid
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(tert.-butoksy(metyl)- karbamoyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2- fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2- yl)propyldihydrogenfosfat
Me		3	OH	N-(syklopropylmetoksy)-5-(2,5- difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)- N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol- 3(2H)-karboksamid
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-((syklopropylmetoksy)- (metyl)karbamo-yl)-5-(2,5-difluor- fenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4- tiadiazol-2-yl)propyldihydrogen- fosfat

i-prop-yl	OH	3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-2-(3-hydroksypropyl)-N-isopropyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
i-prop-yl	OH	3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(hydroksy-(isopropyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
		3	OH	(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)(isoksazolidin-2-yl)-metanon
		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(isoksazolidin-2-karbonyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-propyldihydrogenfosfat
fenyl		3	OH	N-(benzyloksy)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-N,2-difenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
fenyl		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(benzyloksy(fenyl)karbamoyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
H		3	OH	N-syklopropoksy-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(3-(syklopropoksykarbamoyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl-dihydrogenfosfat
H		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-(fluor-metoksy)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(fluor-metoksykarbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-

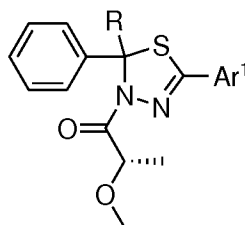
				propyldihydrogenfosfat
Me		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-N-(fluor-metoksy)-2-(3-hydroksypropyl)-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-((fluor-metoksy)(metyl)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyldihydrogenfosfat
H		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-N-(2,2,2-trifluor-etoksy)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
H		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-3-(2,2,2-trifluoretoksykarbamoyl)-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyldihydrogenfosfat
Me		3	OH	5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-N-metyl-2-fenyl-N-(2,2,2-trifluoretoksy)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
Me		3	OP(O)(OH) ₂	3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-(metyl-(2,2,2-trifluoretoksy)karbamoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyldihydrogenfosfat



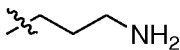
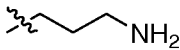
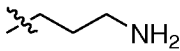
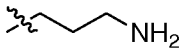
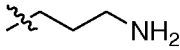
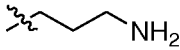
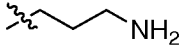
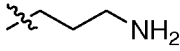
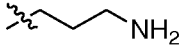
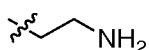
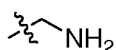
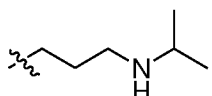
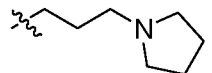
Ar ²	Navn
4-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(4-fluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
4-metylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-p-tolyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

4-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
4-bromfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-bromfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
4-t-butyl-fenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(4-tert.-butylfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3,4-dimetylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,4-dimetylfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-metylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-m-tolyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3,5-dimetylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3,5-dimetylfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
2-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(2-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
2-etylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-etylfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-nitrofenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-nitrofenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-hidroksy-fenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hidroksyfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-aminofenyl	(2S)-1-(2-(3-aminofenyl)-2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-karboksy-fenyl	3-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzosyre
3-cyanofenyl	3-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)benzonitril
3,4-diklor-fenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(3,4-diklorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-(3-klorfenyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-etylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-etylfenyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
3-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(pyridin-3-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
2-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(pyridin-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
5-metyltio-fen-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(5-metyltiofen-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

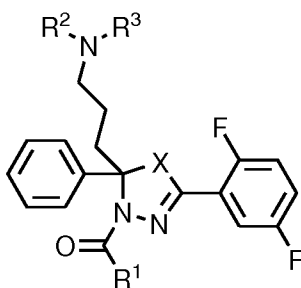
1-metyl-1H-imidazol-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
5-metyl-tiazol-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-(5-metyltiazol-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

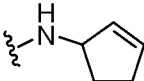
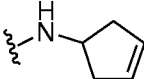
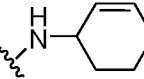
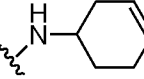
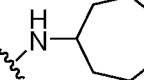
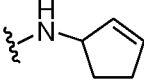
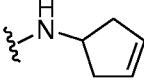
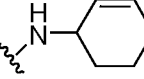
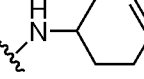
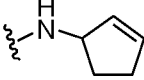
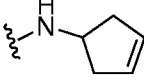


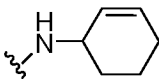
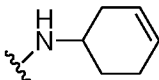
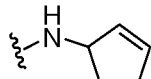
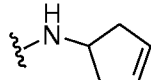
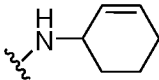
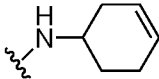
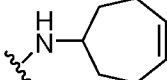
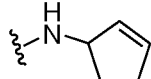
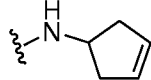
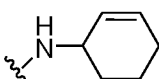
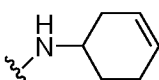
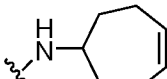
R	Ar¹	Navn
	2-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-klor-5-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-klor-5-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-fluor-5-klorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-fluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	5-klor-2-metylfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klor-2-metylfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-fluor-5-trifluor-metyl-fenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-fluor-5-metoksy-fenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2-fluor-5-metoksyfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,3-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(2,3-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on

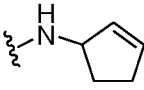
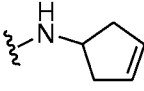
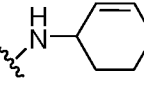
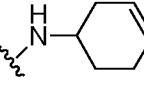
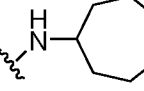
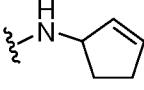
	3,4-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3,4-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	3,5-diklorfenyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3,5-diklorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	tiofen-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(tiofen-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	tiofen-3-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(tiofen-3-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	5-klor- tiofen-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(5-klortiofen-2-yl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	3-pyridyl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-2-fenyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	3-klor-pyridin-2-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(3-klorpyridin-2-yl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	4-klor- pyridin-3-yl	(2S)-1-(2-(3-aminopropyl)-5-(4-klorpyridin-3-yl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(2-aminoethyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(2-(aminometyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(isopropylamino)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2-(3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)-1,3,4-tiadiazol-

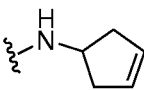
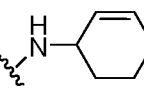
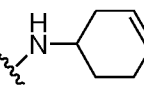
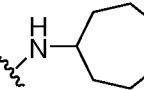
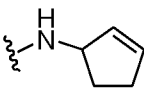
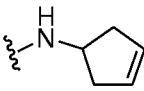
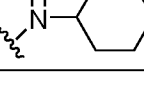
		3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-2-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-(metylamino)etyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-(dimetylamino)etyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(3-hydroksypropyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	(2S)-1-(5-(2,5-difluorfenyl)-2-(2-hydroksyetyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
	2,5-di-fluorfenyl	N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl)metansulfonamid
	2,5-di-fluorfenyl	N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl)isobutyramid
	2,5-di-fluorfenyl	N-(3-(5-(2,5-difluorfenyl)-3-((S)-2-metoksypropanoyl)-2-fenyl-2,3-dihydro-1,3,4-tiadiazol-2-yl)propyl)-3-(dimetylamino)propanamid

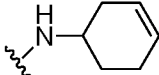
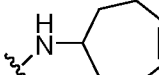
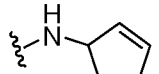
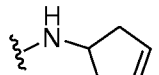
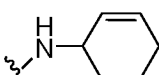
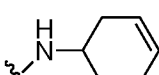
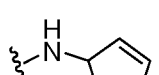
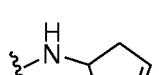
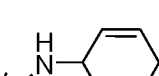
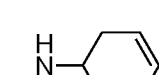
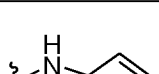
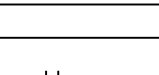


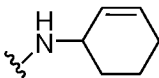
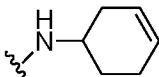
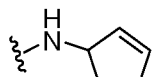
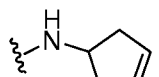
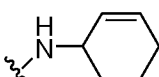
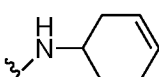
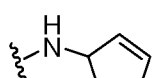
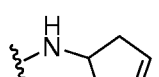
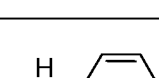
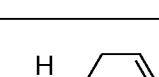
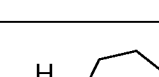
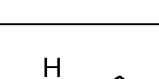
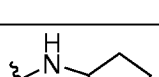
X	R ¹	NR ² R ³	Navn
S	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
S	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
S	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
S	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
S	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-((Z)-syklohept-4-enylamino)-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
S	i-propyl		1-(2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
S	i-propyl		1-(2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
S	i-propyl		1-(2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
S	i-propyl		1-(2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
S	NMe ₂		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NMe ₂		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

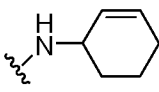
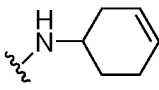
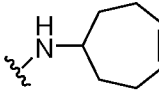
S	NMe ₂		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NMe ₂		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOH		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOH		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOH		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOH		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOH		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OH		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OH		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OH		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OH		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OH		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

S	NHOMe		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOMe		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOMe		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOMe		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	NHOMe		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OMe		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid

S	N(Me)OMe		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OMe		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OMe		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
S	N(Me)OMe		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-karboksamid
O	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
O	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
O	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-

			3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
O	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
O	(S)-2-metoksy-etyl		(2S)-1-(2-(3-((Z)-syklohept-4-enylamino)-propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metoksypropan-1-on
O	i-propyl		1-(2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
O	i-propyl		1-(2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
O	i-propyl		1-(2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
O	i-propyl		1-(2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-yl)-2-metylpropan-1-on
O	NMe ₂		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NMe ₂		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NMe ₂		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NMe ₂		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N,N-dimetyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOH		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOH		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hidroksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid

O	NHOH		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOH		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OH		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OH		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OH		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OH		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-hydroksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOMe		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOMe		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOMe		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOMe		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	NHOMe		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OMe		2-(3-(syklopent-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OMe		2-(3-(syklopent-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid

			oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OMe		2-(3-(sykloheks-2-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OMe		2-(3-(sykloheks-3-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid
O	N(Me)OMe		(Z)-2-(3-(syklohept-4-enylamino)propyl)-5-(2,5-difluorfenyl)-N-metoksy-N-metyl-2-fenyl-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-karboksamid

Eksempel 123

Aktiviteten til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan bestemmes ved hjelp av den følgende fremgangsmåte. Analysene ble utført ved 30 °C i en Costar 3695 (96-brønners, polystyren, 1/2-flate, klar) plate ved et sluttvolum på 50 µl. Hydrolyse av ATP ble overvåket i et system som koblet produkt-ADP til oksidasjonen av NADH under anvendelse av pyruvatkinase og laktatdehydrogenase. Analyseblandinger inneholdt det følgende: 20 mM K⁺Pipes, pH 7,0, 0,01 % Triton X-100, 2 % DMSO, 25 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 µM ATP, 1 mM fosfo(enol)pyruvat, 200 µM NADH, 7,9 U/ml pyruvatkinase, 9 U/ml laktatdehydrogenase, 0,25 µM bovine mikrotubuli, 20 µM paklitaxel og 20 nM Eg5. Konsentrasjonen av inhibitor ble vanligvis variert over området 10-200 000 nM. Reaksjonen ble overvåket kinetisk i en absorbansbasert plateavleser i et tidsrom på 10 minutter. Hastigheter ble beregnet ut fra lineære tilpasninger til utviklingskurvene, og ble uttrykt som POC (prosent av ikke-hemmede kontrollbrønner). IC₅₀-verdier ble beregnet ut fra POC-dataene ved å anvende en standard 4-parameters logistisk modell og sammenlignet med en kontrollinhibitor kjørt på hver plate. I denne analysen utviste forbindelser ifølge oppfinnelsen en IC₅₀ som er lavere enn 50 µM.

Eksempel 124

Evnen til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse når det gjelder å hemme cellulær levedyktighet, kan bestemmes ved hjelp av den følgende fremgangsmåte. Celler fra flere forskjellige etablerte tumorcellelinjer, f.eks. HeLa, ble platet ut i Costar 3904 96-brønners plater i dyrkningsmedium for cellelinjen (for HeLa: DMEM-høyglukose, L-glutamin, 20 mM Hepes, 10 % FBS) ved en tetthet som muliggjorde logaritmisk vekst over 72-timersperioden i analysen (HeLa: 1000 celler/brønn), og det ble inkubert ved 37 °C, 5 % CO₂, over natten. Den påfølgende dag ble en tiendedels volum av en 10 x konsentrasjon av forbindelser tilsatt til brønnene i en 11-punkts fortytningsserie. Fortytningsserien var satt sammen av en innledende 1:2-fortytning i DMSO, etterfulgt av en 1:20-fortytning i dyrkningsmedium for en slutt-DMSO-konsentrasjon av celler på 0,5 %. Kontrollbrønner ble

behandlet med 0,5 % DMSO. Det vanlige fortynningsområdet var 2,5 μ M til 1 nM, som ble utvidet til 50 μ M til 50 pM, avhengig av styrken til forbindelsen. Så snart forbindelse var tilsatt til cellene, ble plater inkubert som ovenfor. Etter 72 timers inkubasjon ble 20 μ l resazurinløsning (Cell Titer Blue, Promega G8081) tilsatt til alle brønner, og platene ble

5 inkubert i ytterligere 2 timer. Levedyktige celler omdanner resazurin til resorufin, et fluorescerende sluttprodukt. Platen ble avlest på en fluorescensplateavleser ved 560 nm eksitasjon/590 nm emisjon. Fluorescenssignalet til kontrollbrønnene ble definert som 100 %, og prosentandelen av kontrollsignal for hver brønn i en fortynningsserie for forbindelsen ble definert som: (fluorescenssignal i behandlet brønn) $\times$ (gjennomsnittlig fluorescenssignal i

10 kontrollbrønnen) $^{-1} \times 100$. EC_{50} -verdien for hemming av levedyktighet ble bestemt ut fra infleksjonspunktet i en standard 4-parameters logistisk kurve tilpasset de oppnådde verdier. I denne analysen oppviste forbindelsene ifølge oppfinnelsen en EC_{50} -verdi som er lavere enn 50 μ M.

Ordene "omfatte", "omfattende", "inkludere", "inkluderende" og "inkluderer"

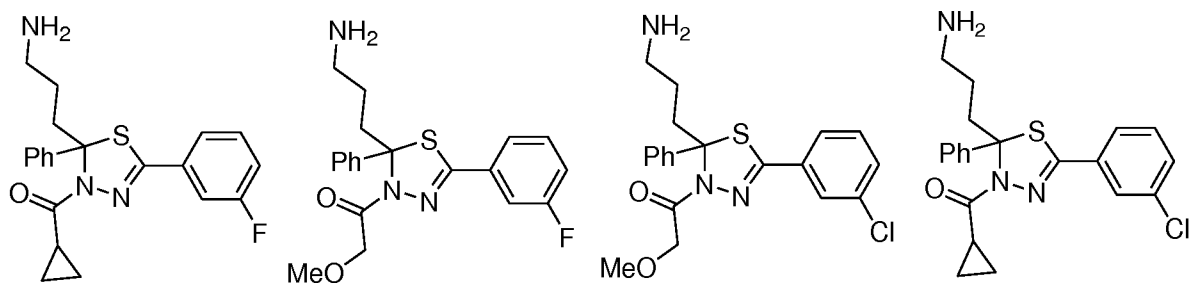
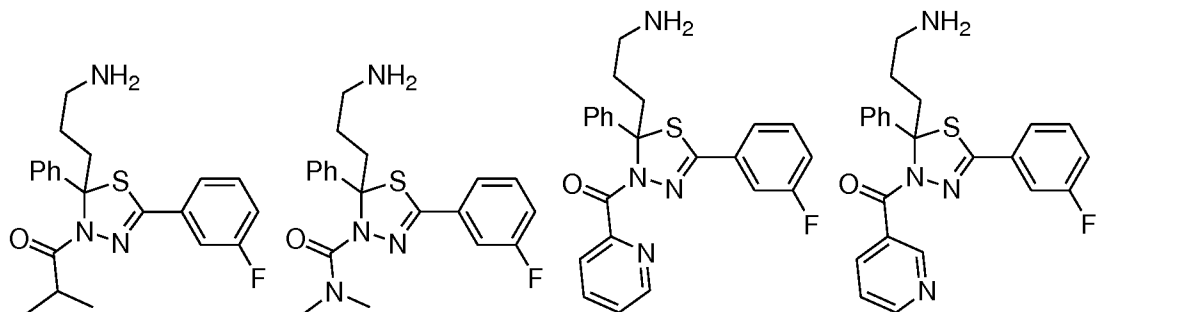
15 er, når de er brukt i denne beskrivelsen og de etterfølgende krav, ment å angi tilstedeværelsen av angitte trekk, hele tall, bestanddeler eller trinn, men de utelukker ikke tilstedeværelsen eller tilføyelsen av ett eller flere andre trekk, hele tall, bestanddeler, trinn eller grupper derav.

Patentkrav

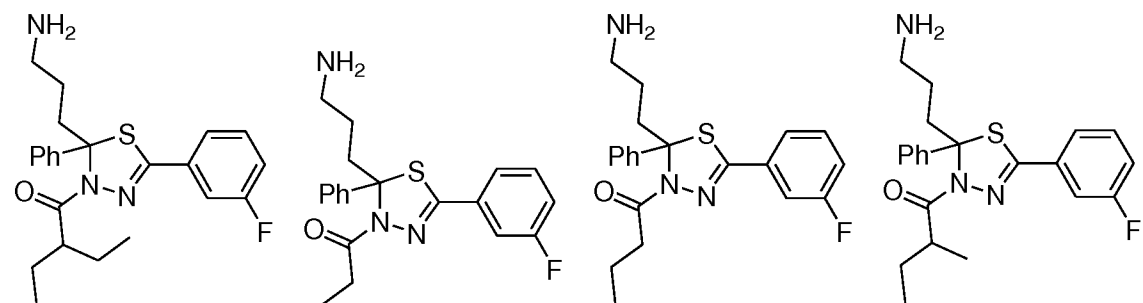
1. Forbindelse

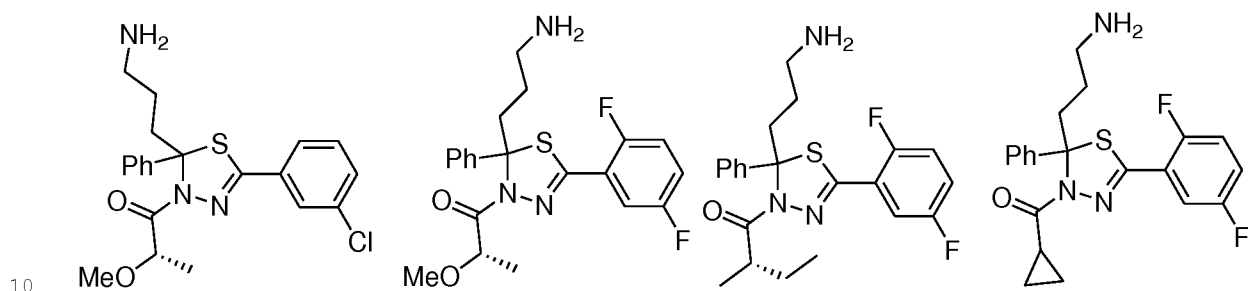
karakteriseret ved at den er valgt fra:

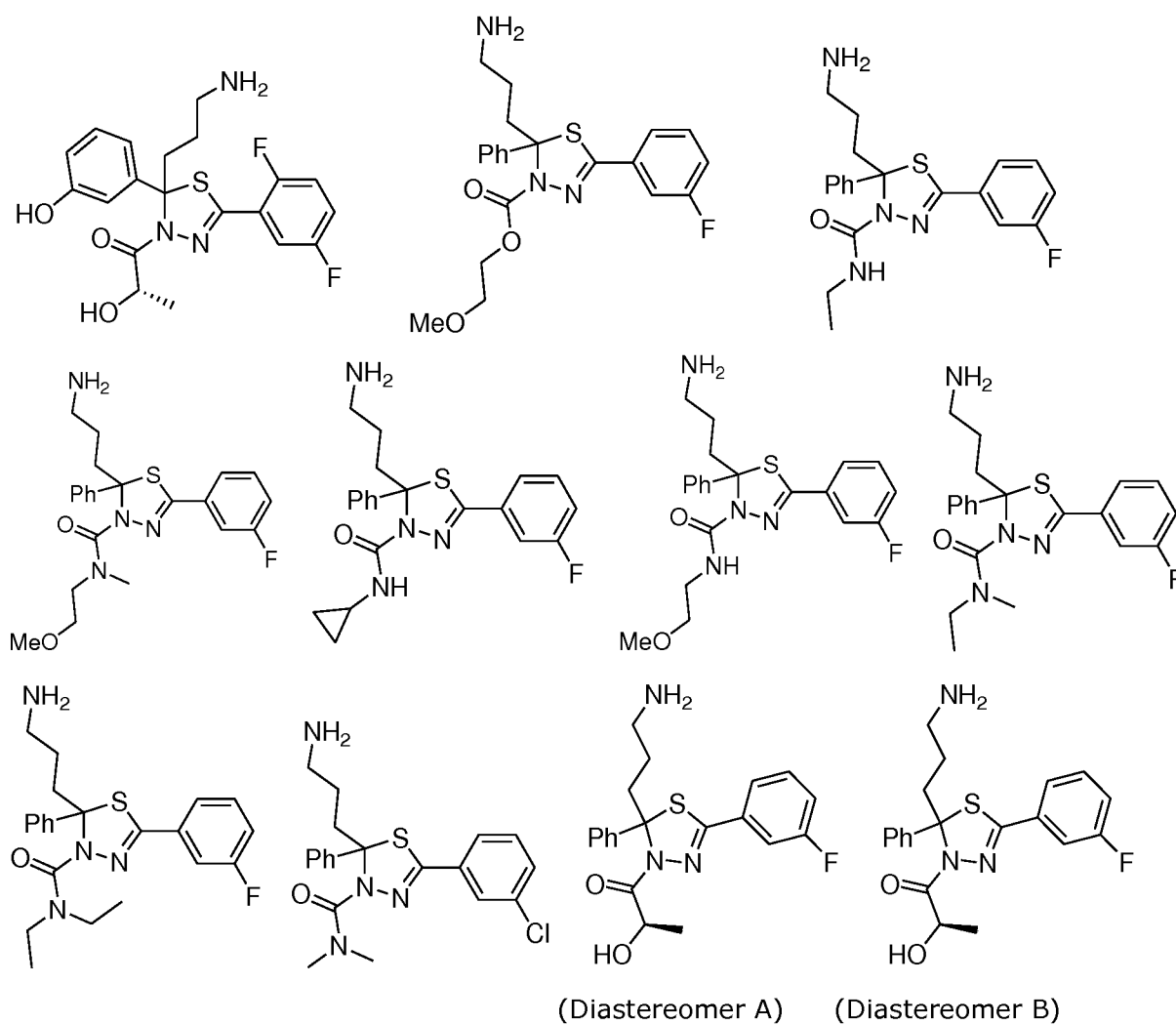
5

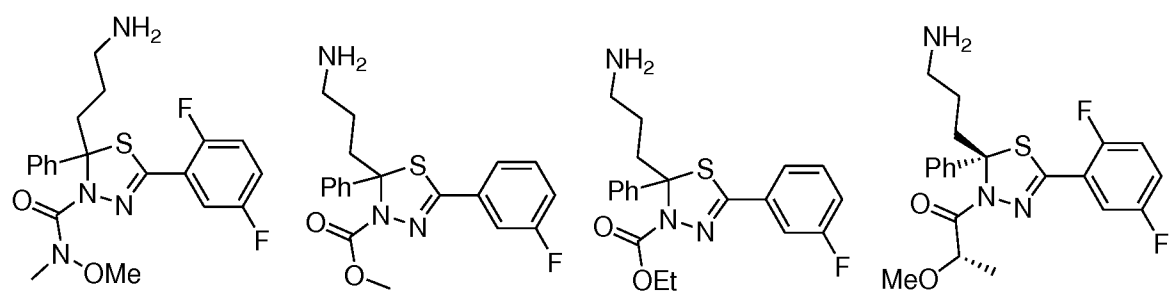
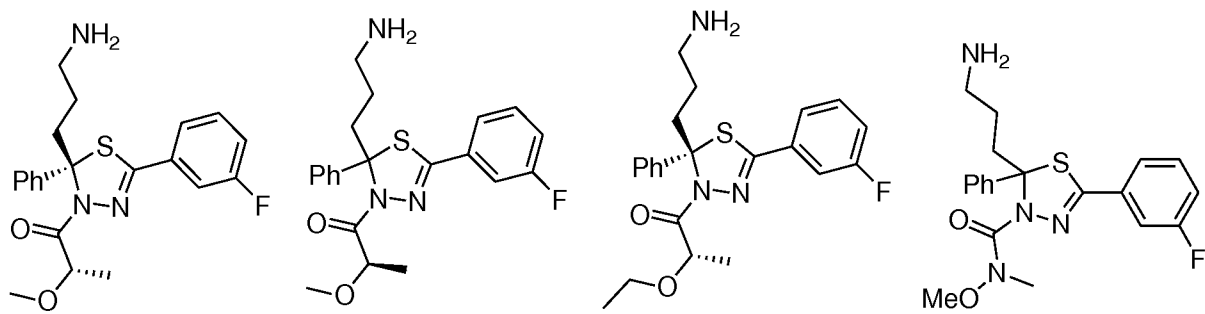


10

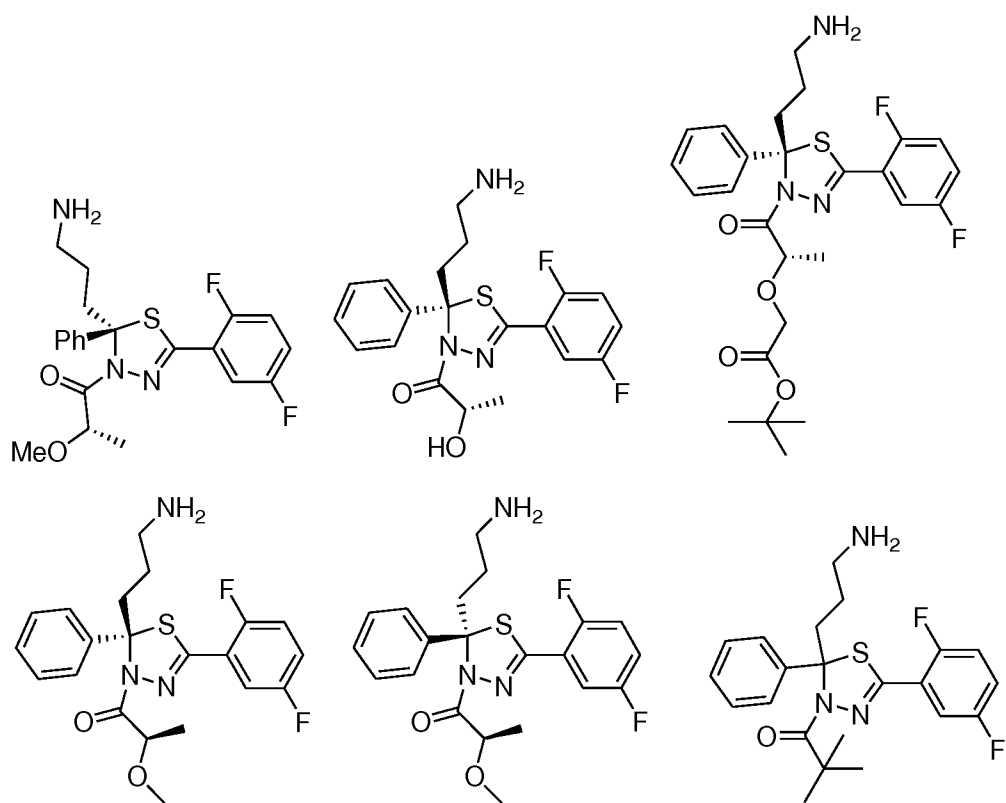


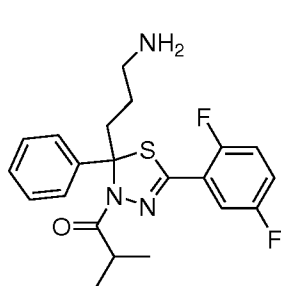




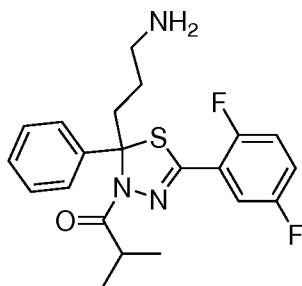


5

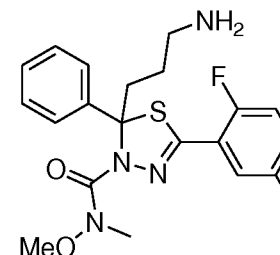
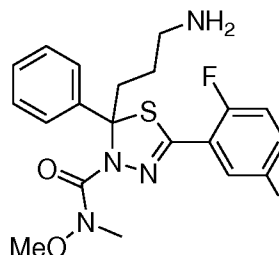
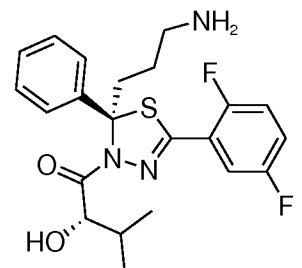
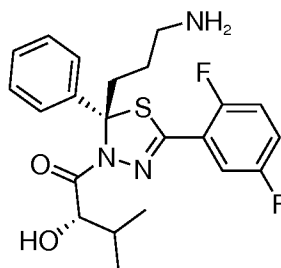
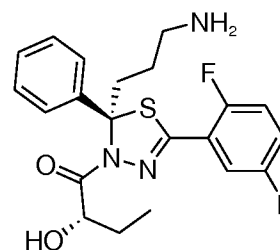
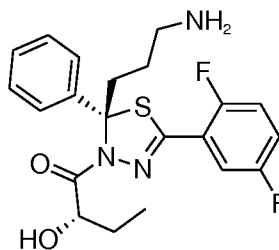
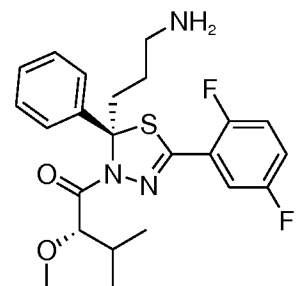
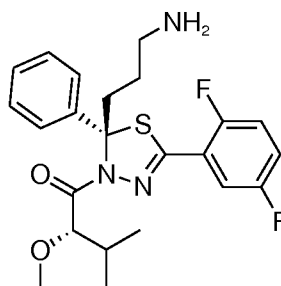
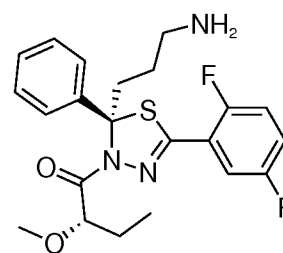
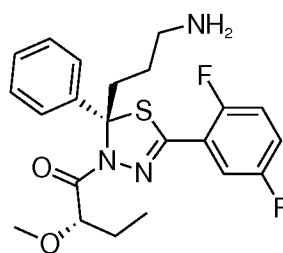




(Enantiomer A)



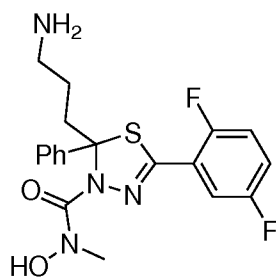
(Enantiomer B)



(Enantiomer A)

(Enantiomer B)

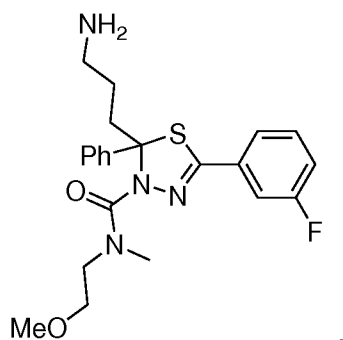
5



og oppløste enantiomerer og diastereomerer derav.

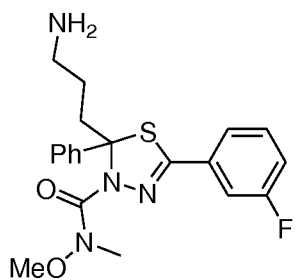
10

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:

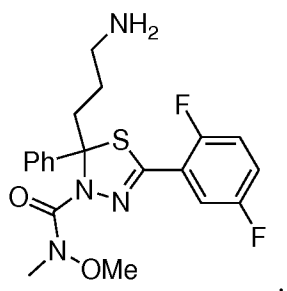


..

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:

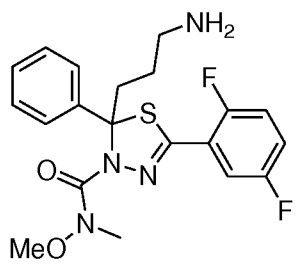


4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:

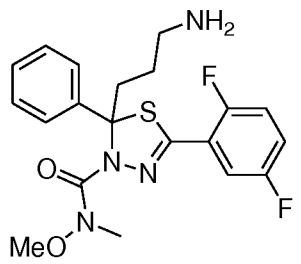


5

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:



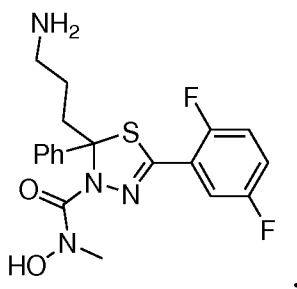
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:



10

(Enantiomer B)

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den har strukturen:



8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse som et medikament for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et menneske eller dyr.

5

9. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for behandling av en hyperproliferativ forstyrrelse hos et menneske eller dyr.

10

10. Forbindelse ifølge krav 8 eller anvendelse ifølge krav 9, hvor forstyrrelsen er kreft, autoimmunsykdom, artritt, implantatavvisning, inflammatorisk tarmsykdom eller proliferasjon induisert etter medisinske prosedyrer.

11. Forbindelsen eller anvendelsen ifølge krav 10, hvor forstyrrelsen er kreft.

15

12. Forbindelsen eller anvendelsen ifølge krav 10, hvor forstyrrelsen er valgt fra gruppen bestående av akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, myeloproliferative sykdommer, multippelt myelom og myelodysplastisk syndrom.

20

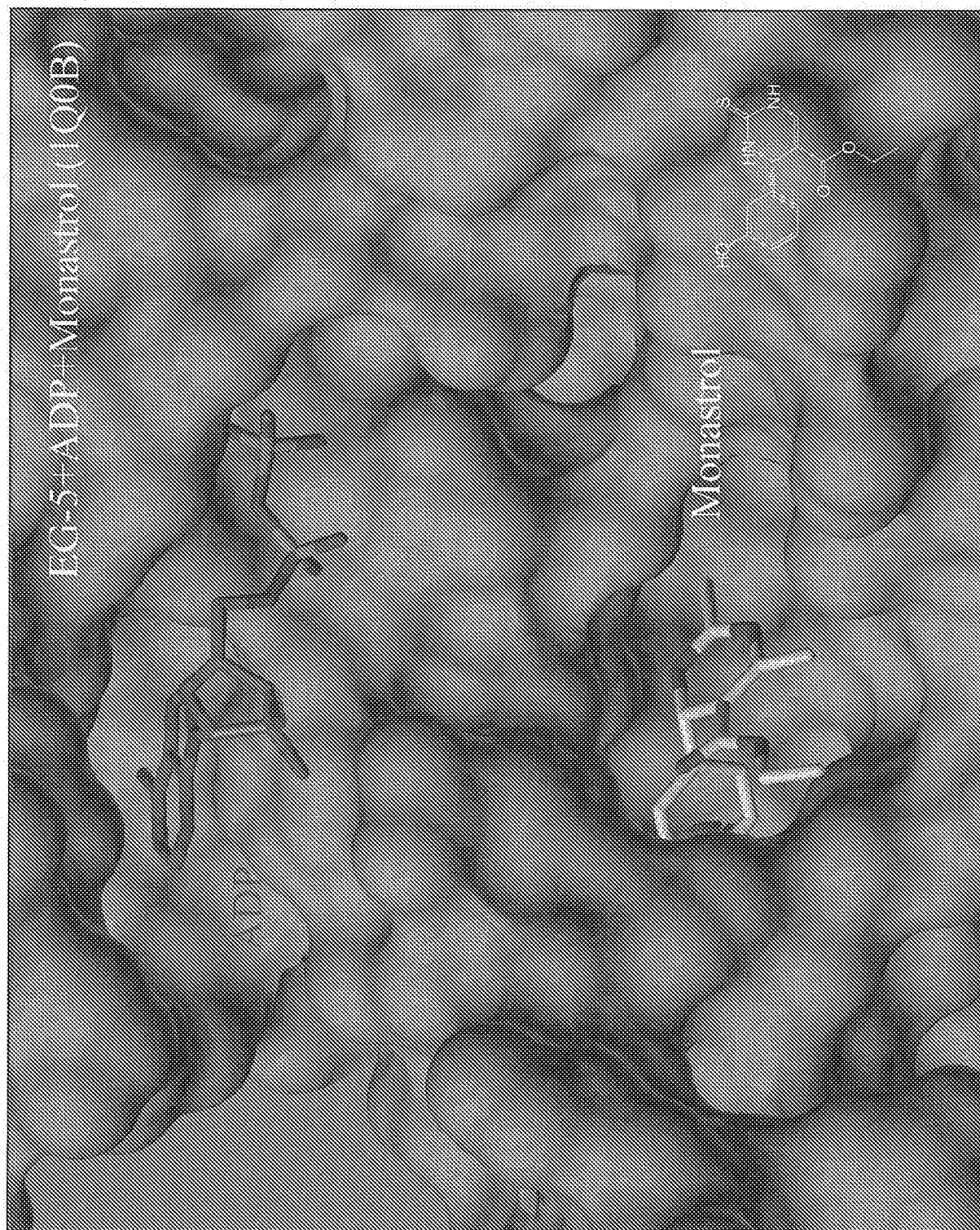
13. Forbindelsen eller anvendelsen ifølge krav 12, hvor forstyrrelsen er valgt fra gruppen bestående av akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, og multippelt myelom.

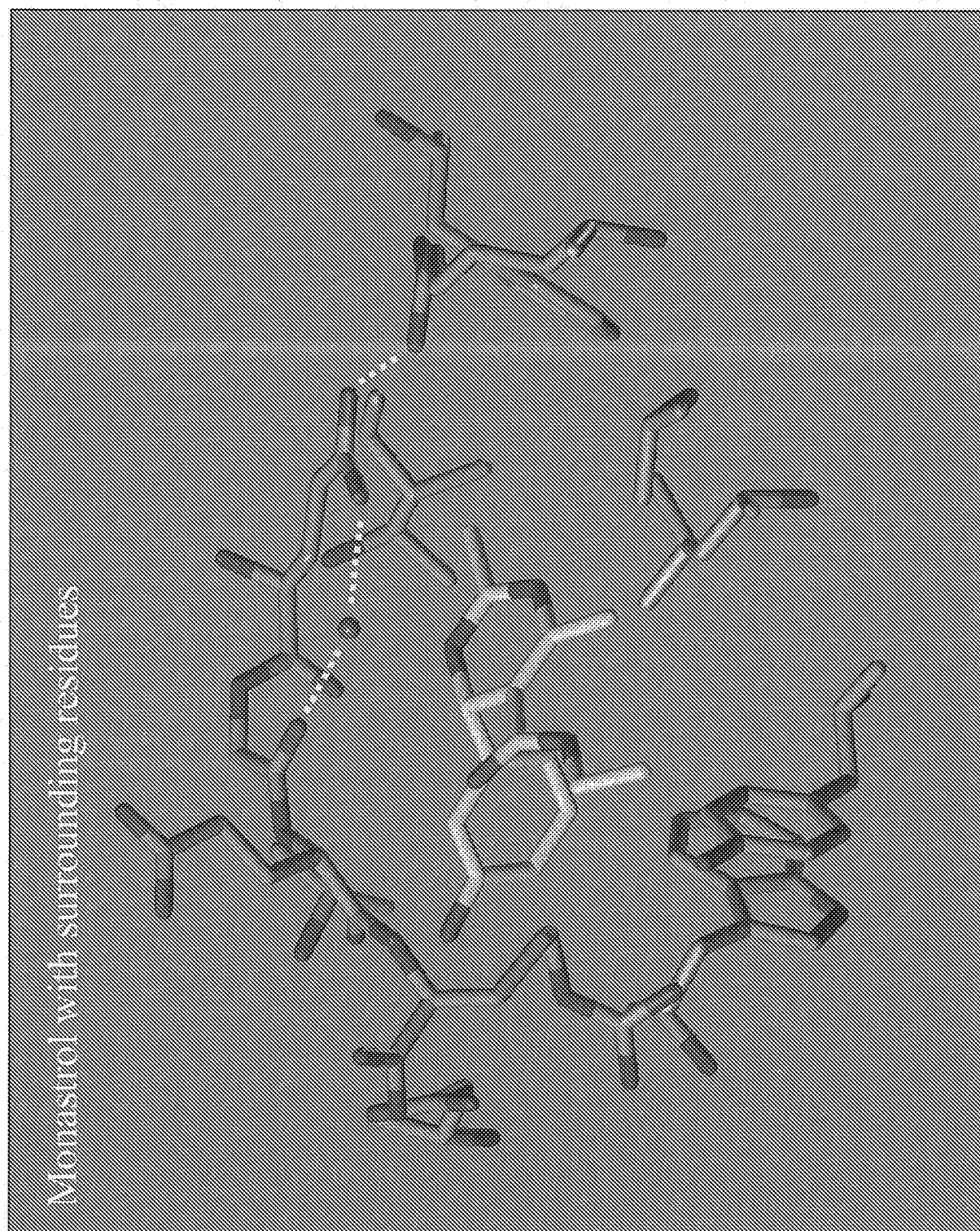
25

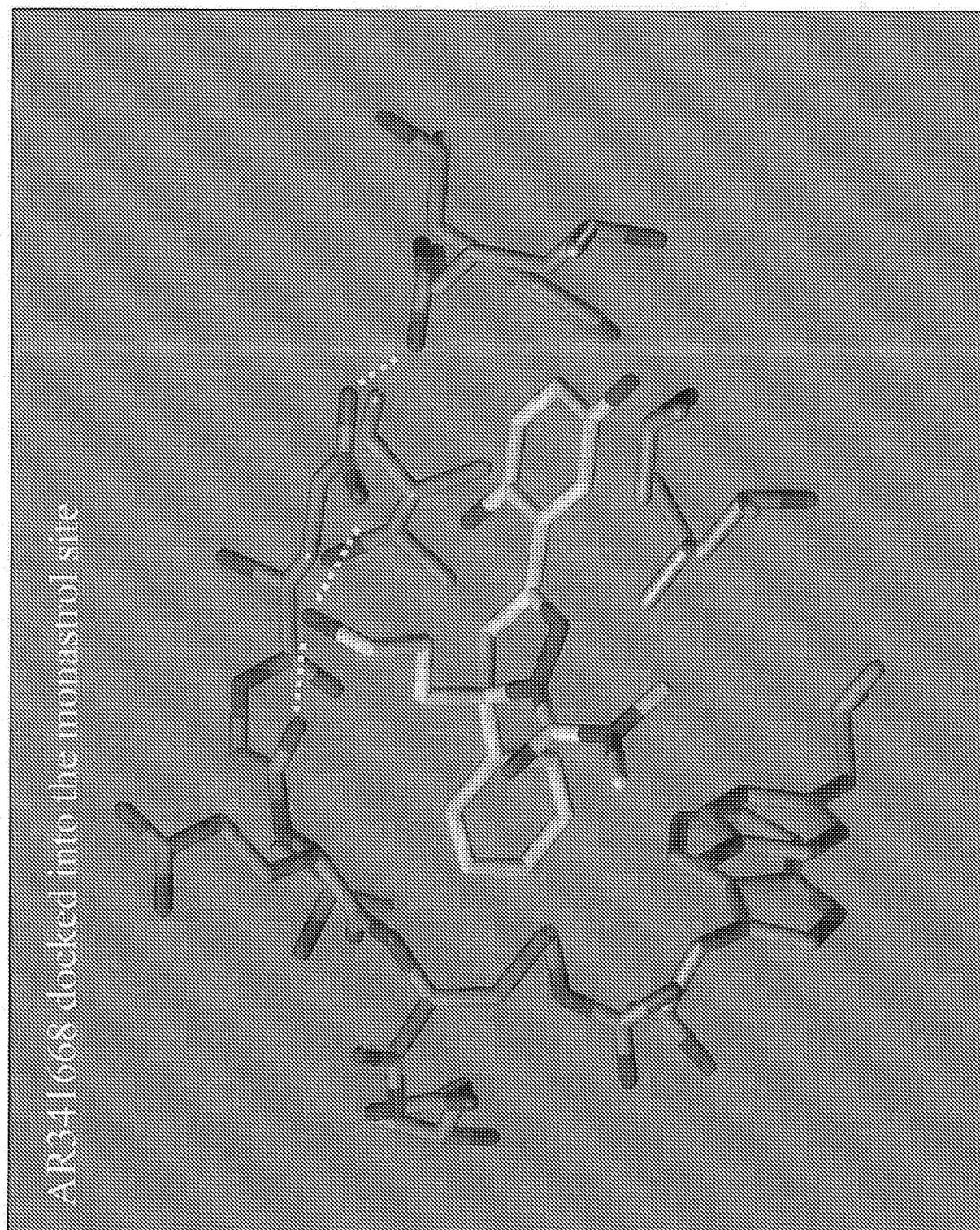
14. Forbindelsen eller anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 13, hvor forbindelsen administreres sammen med en proteasom inhibitor.

15. Forbindelsen eller anvendelsen ifølge krav 14, hvor proteasom inhibitoren er bortezomib.

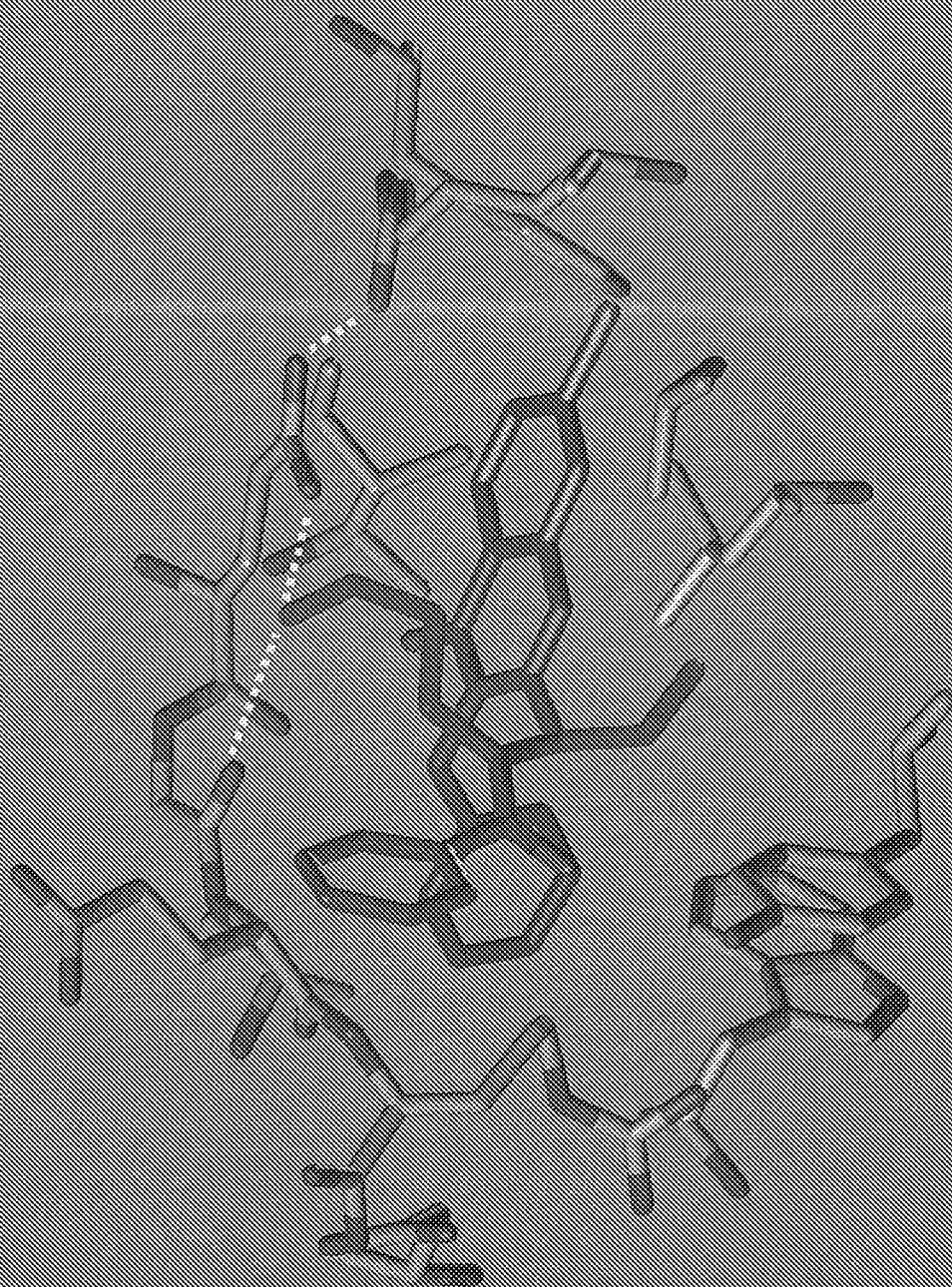
30

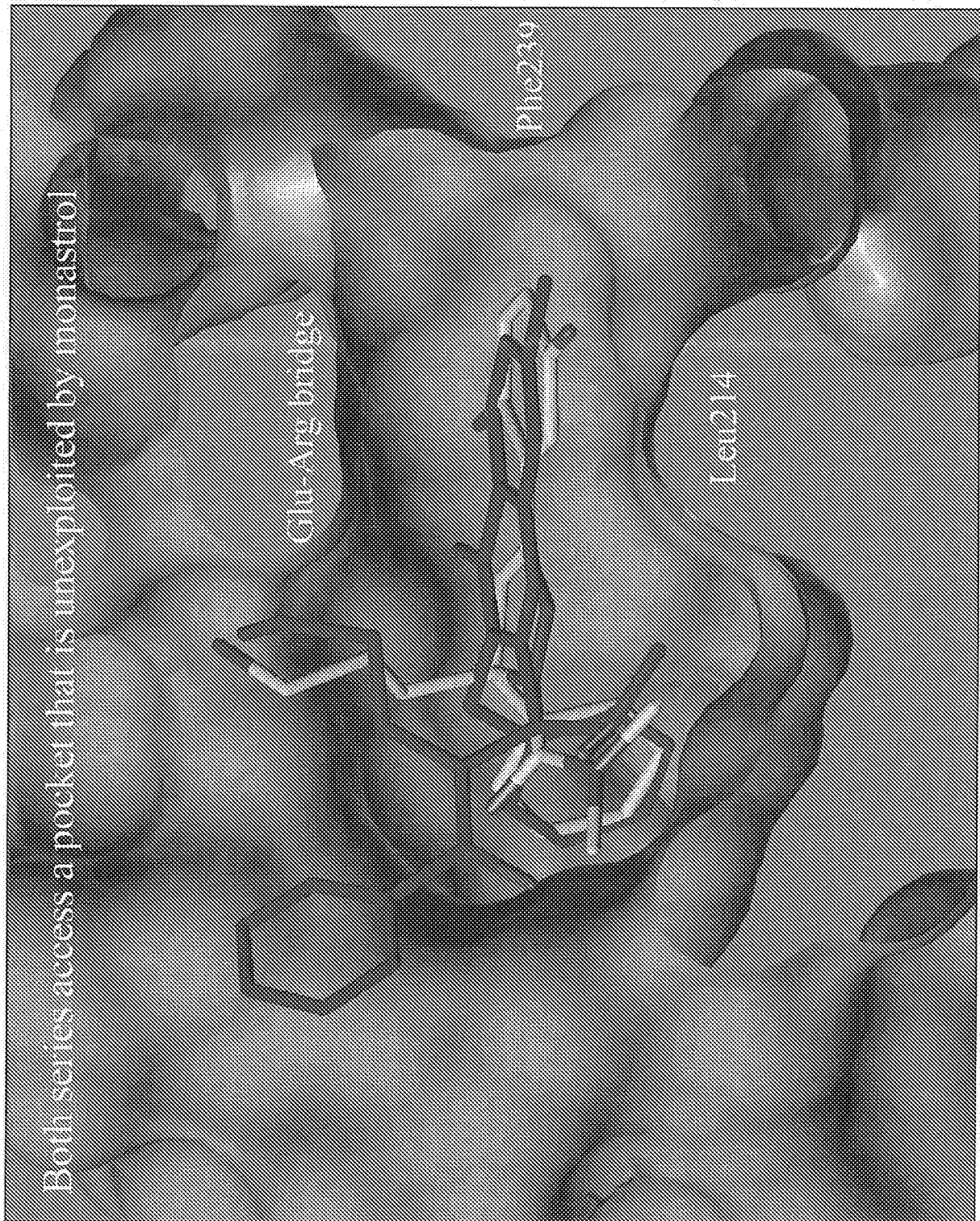




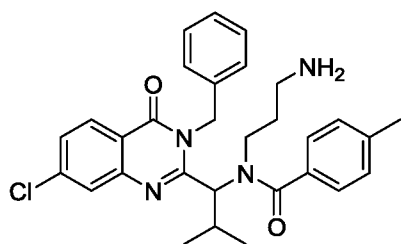


AR341655 docked into the monastrol site





AR341655



AR341668

