



(12) PATENT

(11) 341962

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 313/08 (2006.01)

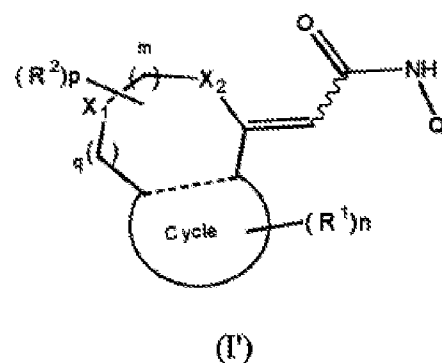
A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

## Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20080917	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.07.24 PCT/IB2006/002016
(22)	Inng.dag	2008.02.22	(85)	Videreføringsdag	2008.02.22
(24)	Løpedag	2006.07.24	(30)	Prioritet	2005.07.22, JP, 2005-213534 2005.11.15, JP, 2005-330890 2006.02.22, JP, 2006-045985
(41)	Alm.tilgj	2008.04.22			
(45)	Meddelt	2018.03.05			
(73)	Innehaver	Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Hideharu Uchida, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd., 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Naoto Kosuga, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Tutomu Satoh, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Daido Hotta, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Tomoyuki Kamino, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Yoshitaka Maeda, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Ken-ichi Amano, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan Yasushige Akada, c/o Mochida Pharmaceutical Co Ltd, 7, Yotsuya 1-chome, shinjuku-ku, JP-160-8515 TOKYO, Japan			
(74)	Fullmektig	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	<b>Nytt heterocyklidenacetamidderivat</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9807704 A1, WO 9842673 A1, WO 9712870 A1, JP 05339223 A, EP 0411751 A1, DI FABIO ROMANO; TRANQUILLINI ELVIRA; BERTANI BARBARA; ALVARO GIUSEPPE; MICHELI FABRIZIO; SABBATINI FABIO; PIZZI MARIA DOMENICA; P, "Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as in vivo potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor.", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 21 (2003) side 3863-3866, WO 03049702 A			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet en forbindelse representert av formel (I) nedenfor, et salt derav og et solvat av hver av dem. I tillegg er det beskrevet en farmasøytisk sammensetning inneholdende en slik forbindelse som en aktiv bestanddel og en TRPV1 (Transient Reseptor Potensial Type 1) reseptorantagonist. [Kjemisk formel 1] (I) (I formelen representerer m, n og p henholdsvis 0-2; q representerer 0-1; R<sup>1</sup> representerer et halogen, en hydrokarbongruppe, en heterocyklisk gruppe, en alkoksylgruppe, en alkoksylkarbonylgruppe, en sulfamoylgruppe, en CN-gruppe, en NO<sub>2</sub>-gruppe eller liknende; R<sup>2</sup> representerer et halogen, en amino-, en hydrokarbongruppe, en aromatisk heterocyklisk gruppe eller en oksogruppe; X<sub>1</sub> representerer O, -NR<sup>3</sup> eller -S(O)r; X<sub>2</sub> representerer en metylengruppe, O, NR<sup>3</sup>- eller -S(O)r; Q' representerer en heteroarylgruppe, en heteroarylalkylgruppe, en substituert arylgruppe eller aralkylgruppe; hvor ringenheten representerer en arylring eller en heteroarylring; og den bølgede linjen representerer en E-form eller en Z-form.) [Ch. 1] (I)



### Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som angitt i krav 1 og som kan anvendes for å fremstille en medisin, spesielt en med en overgangsreseptorpotensiale type I-reseptor (heretter referert til som "TRPV1-reseptor")-antagonisme, spesielt til et acetamidderivat med et heterocyklidenskjelett, en TRPV1-reseptorantagonist omfattende derivatet som en aktiv ingrediens, hvor medikamentet har aktivitet for å forebygge eller behandle sykdommer som forårsaker smerte og hvori TRPV1-reseptoren er involvert.

### Bakgrunnsteknikk

I en studie forbundet med den smerteproduserende mekanismen, ble en reseptor av capsaicin (8-metyl-N-vanillyl-6-nonenamid), som er en vesentlig sterk smaks-komponent av chilipepper, (TRPV1-reseptor) klonet i 1997 (Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D. og Julius D., Nature, volum 389, s. 816-824, 1997). TRPV1-reseptoren, som er en reseptor som gjenkjenner capsaicin, hyppig uttrykt i primære sensorneuroner involvert i følelsen av smerte, og sensorisk afferente fibre inneholdende C-fibernerveender. Deretter ble mange TRP-familiereseptorer klonet.

Strukturen til TRP-familiereseptorene ligner hverandre. TRP-familiereseptorene har hver et seks transmembrandomene, og N-terminalen og C-terminalen av molekylet er arrangert i en celle. Som reaksjon på capsaicinstimulering, en syre (pH 6,0 eller mindre), eller varme (43 °C eller høyere), tillater TRPV1-reseptoren kationer slik som et kalsiumion og et natriumion å strømme inn i en celle. Følgelig, i betraktning av uttrykksstedene av TRPV1-reseptoren og virkningen av capsaicin, ble et markert bidrag av TRPV1-reseptoren til spenningen av nerve antatt. Videre har bidrag av TRPV1-reseptoren til levende organismer blitt belyst fra informasjon beskrevet i mange tidligere rapporter. Spesielt i en mus, hvori TRPV1-reseptoren har blitt fjernet (TRPV1-knockout-mus), er ikke forbedring av varmesensibilitet grunnet neuropatisk smerte observert, utvikling av ødem er dempet i en Complete Freund's Adjuvant (CFA)-indusert inflammatorisk smertemodell (Szabo A., Helyes Z., Sandor K., Bite A., Pinter E., Nemeth J., Banvolgyi A., Bolcskei K., Elekes K., og Szolcsanyi J., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, volum 314, s. 111-119, 2005), og desensibiliseringsvirkning av en TRPV1-reseptoragonist beskrevet i en tidligere rapport utviser en analgetisk effekt i en neuropatisk smertemodell og en inflammatorisk smertemodell, og således har en innblanding av TRPV1-reseptoren i smerte blitt foreslått (Rashid M.H., Inoue M., Kondo S., Kawashima T., Bakoshi S.,

og Ueda H., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, volum 304, s. 940-948, 2003).

Anvendelse av capsaicin forårsaker en midlertidig akutt smerte, men induserer deretter desensibilisering for å forårsake en analgetisk effekt. På grunnlag av denne karakteristikken har mange TRPV1-reseptoragonister, slik som en capsaicinkrem, vært under utvikling som analgetiske legemidler (Saper J.R., Klapper J., Mathew N.T., Rapoport A., Phillips S.B., og Bernstein J.E., *Archives of Neurology*, volum 59, s. 990-994, 2002).

Det har nylig blitt rapportert at i dorsal rotganglionceller av en diabetisk smertemodellrotte indusert ved administrasjon av streptozotocin, akselereres depolarisering grunnet capsaicinstimulering, det vil si at sensibiliteten av TRPV1-reseptoren forbedres. Således har en innblanding av TRPV1-reseptoren i diabetisk smerte blitt foreslått (Hong S. og Wiley J.W., *The Journal of Biological Chemistry*, volum 280, s. 618-627, 2005). Det har i tillegg blitt rapportert at desensibiliseringsvirkningen av capsaicin, som er en TRPV1-reseptoragonist, er effektiv for å forbedre blærefunksjonen, og således har et bidrag til urinering også blitt foreslått (Masayuki Takeda og Isao Araki, *Nippon Yakurigaku zasshi (Folia Pharmacologica Japonica)*, volum 121, s. 325-330, 2003). Videre har også kontraksjon av bronkiene forårsaket av capsaicinstimulering, en hemmingseffekt av en TRPV1-reseptorantagonist for denne virkningen og lignende blitt rapportert, og således har en innblanding i respiratoriske organer også blitt foreslått. Det har blitt belyst at TRPV1-reseptoren er innblandet i ulike sykdommer. Fra informasjonen beskrevet over har TRPV1-reseptorregulatorer som regulerer funksjonen av TRPV1-reseptoren vært forventet å være nyttig.

Blant slike TRPV1-regulatorer er agonister som stimulerer TRPV1-reseptoren til å indusere desensibilisering og antagonistene forventet å være nyttige i behandling av ulike sykdommer. Blant disse agonistene og antagonistene, siden agonistene forårsaker smerte som omfatter midlertidig akutt stimulering og så videre, har TRPV1-reseptorantagonistene som ikke induserer slik eksitering grunnet stimulering tiltrekt seg oppmerksomhet. For tiden er forbindelser med en TRPV1-reseptorantagonisme forventet å være svært nyttige for f.eks. analgetiske legemidler, terapeutiske legemidler for urininkontinens, og terapeutiske legemidler for respiratoriske sykdommer.

Smerte er definert som "en ubehagelig, sensorisk og følelsmessig erfaring som er forårsaket av en vesentlig eller latent lesjon av et vev, og en sensorisk og følelsmessig erfaring som er beskrevet ved anvendelse av et slikt uttrykk". Smerte kan grovt deles i tre kategorier: 1. nociseptiv smerte, 2. neuropatisk smerte og 3. psykogenisk smerte.

Den nociseptive smerten er fysiologisk smerte forårsaket av mekaniske påvirkninger, termiske påvirkninger eller kjemiske påvirkninger. Generelt er den nociseptive smerten akutt smerte og tjener som en biosensor basert på ubehagelige sensoriske erfaringer for å beskytte kroppen for fare. Det har blitt tenkt at smerte slik som revmatisme utvilsomt er akutt smerte. En forlenget periode fra igangsettingen derav og inflammasjonens kroniskhet fremkaller imidlertid kronisk smerte.

Hyperalgesi for termiske påvirkninger eller mekaniske påvirkninger oppstår etter vevsskade eller under inflammasjon. Sensibiliseringen av reseptorer for et smerteinduserende materiale og smerteinduserende påvirkninger er rapportert i forklaringen av hyperalgesien for termiske påvirkninger eller mekaniske påvirkninger. Eksempler derav inkluderer sensibilisering for smertereseptorer grunnet inflammatoriske mediatorer som forekommer i lokal inflammasjon og en økning i pH'en deri, en økning i reaktivitet for bradykinin og histamin grunnet en økning i temperaturen av lokal inflammasjon, og sensibilisering grunnet nervevekstfaktor (NGF) (referanse: Kazuo Hanaoka, Itami -Kiso, Shindan, Chiryō- (Pain -Base, Diagnosis, and Therapy-), Asakura Shoten, 2004). Spesifikke eksempler derav inkluderer kronisk revmatisme og kneosteoartritt, som er typisk eksempler. Ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDer) har blitt anvendt for behandling av inflammatorisk smerte grunnet smerte kronisk revmatisme og kneosteoartritt i en lang periode. Anvendelsen derav er imidlertid begrenset på grunn av bivirkninger grunnet en forstyrrelse av fordøyelsessystemet og nyreforstyrrelse. Selv om cyclooxygenase-2-selektive inhibitorer (COX2-inhibitorer) har blitt utviklet for å redusere bivirkningene av NSAIDer, er det videre en bekymring vedrørende bivirkning som kan føre til hjerteutilstrekkelighet som har blitt et sosialt problem. Følgelig er et terapeutisk middel mot inflammatorisk smerte som er mer effektivt ved oral administrasjon og som har færre bivirkninger nødvendig.

Postoperativ smerte er hovedsakelig inflammatorisk smerte som kommer sammen med vevsskade, og inkluderer faktorer av neurogen smertefaktor avledet fra nerveskade. Postoperativ smerte er grovt delt i somatisk smerte og visceral smerte. Somatisk smerte er videre delt i overflatesmerte og dyptgående smerte. Blant disse,

når alvorlig postoperativ smerte forblir ubehandlet, forekommer nervesensibilisering; således fremkalles smerte også ved uskadelige påvirkninger, slik som en berøring og et trykk (allodynia). Når en slik smerte forekommer, finnes det mange tilfeller som ikke kan kontrolleres ved nerveblokkeringsterapi og administrasjonen av legemidler, slik som NSAIDer, antiepileptiske legemidler, og opioide agonister. Videre har disse anvendte legemidlene bivirkninger. NSAIDene har f.eks. bivirkninger grunnet forstyrrelse av fordøyelsesorganer og nyreforstyrrelse. De antiepileptiske legemidlene, karbamazepin og fenytoin har bivirkninger slik som tiutering "tiutation", utslett, digestive symptomer og kardiotoxisitet; og Gabapentin har bivirkninger slik som søvnighet og svimmelhet. De opioide agonistene har bivirkninger slik som forstoppelse. Følgelig er et terapeutisk middel mot postoperativ smerte med større effekt og færre bivirkninger nødvendig.

Neuropatisk smerte er smerte forårsaket av primær skade av en bestemt del i et neurooverføringssystem som strekker seg fra en periferi til senter eller forårsaket av en funksjonssvikt derav (Kenjiro Dan, Zusetsu Saishin Masuikagaku sirizu 4, Itami no rinsho (Textbook of Anesthesiology 4, fully illustrated) kapittel 1, 1998, Medical View Co., Ltd.).

Nerveskader som forårsaker neuropatisk smerte er typisk eksterne skader eller lesjoner på en periferinerve, et nervenett eller perineuralt mykt vev. Neuropatisk smerte er imidlertid også forårsaket av lesjoner på sentrale somatosensoriske baner (f.eks. stigende somatosensoriske baner i ryggmarg, hjernestamme, talamisk eller korteksnivået og lignende). Neuropatisk smerte er f.eks. muligens forårsaket av enhver neurodegenererende sykdom, osteolyttisk sykdom, metabolsk forstyrrelse, cancer, infeksjon, inflammasjon, etter kirurgisk operasjon, ytre skader, strålebehandling, behandling ved anvendelse av anticancermidler og lignende. Den patofysiologiske mekanismen, eller spesielt molekylmekanismen av begynnelsen har imidlertid ikke ennå blitt fullstendig belyst.

Allodynia er kjent som et eksempel på unormal hudreaksjon som karakteriserer neuropatisk smerte. Allodynia er en tilstand hvori en person føler smerte selv med stimulering som ikke vil resultere i at en normal person føler smerte. I allodynia fremkalles smerte ved berøringspåvirkning. Det vil si at en grunnleggende karakteristikk for allodynia er kvalitativ endring i sensoriske reaksjoner og en lav smerteterskel. I postherpetisk neuralgi, som er representativt for neuropatisk smerte, er det bekreftet at 87 % av pasienter har allodynia. Det er påstått at smertens styrke i postherpetiks neuralgi er proporsjonal med graden av allodynia. Allodynia, som er

et symptom som tydelig begrenser pasienters frihet, vekker oppmerksomhet som et terapeutisk mål for postherpetisk neuralgi.

Herpes er en sykdom, hvori et infisert herpesvirus er assosiert med nerver som forårsaker begynnelse, og 70 % av herpespasienter føler alvorlig smerte. Denne smerten forsvinner når sykdommen behandles. Omkring 10 % av pasientene lider imidlertid av såkalt postherpetisk neuralgi, hvori smerten vedvarer i mange år selv etter at sykdommen er leget. På patogenetisk mekanisme er det sagt at herpesviruset sprer seg videre fra en nerveganglion, og nervelesjoner generert under denne proliferasjonen akselererer reorganisering av synapser, som således forårsaker allodynia, som er neuropatisk smerte. I kliniske settinger utvikler eldre mennesker lettere postherpetisk neuralgi, og 70 % eller mer av tilfellene av postherpetisk neuralgi forekommer i pasienter som er 60 år eller eldre. Eksempler på et anvendt terapeutisk middel inkluderer antikonvulsive midler, ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler, steroider og lignende, men det finnes ingen komplett terapi (referanse: Kazuo Hanaoka, Itami -Kiso, Shindan, Chiryō- (Pain -Base, Diagnosis, and Therapy-), Asakura Shoten, 2004).

Diabetisk smerte er grovt kategorisert i akutt smerte som forekommer når hyperglykemi er raskt kurert og kronisk smerte som forekommer grunnet faktorer slik som demyelinering eller nerveregenerasjon. Blant disse typene av diabetisk smerte, er den kroniske smerten neuropatisk smerte grunnet inflammasjon av den dorsale rootganglion forårsaket av en reduksjon i blodstrømmen grunnet diabetes, og spontan aktivering av neuroner og irritabilitet forårsaket av de etterfølgende nervefibre. Ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler, antidepressive midler, capsaicinkremer og lignende anvendes for terapi. Det finnes imidlertid ikke noe perfekt terapeutisk middel for behandling av diabetisk smerte som kan kurere alle typer diabetisk smerte ved anvendelse av et enkelt middel (Referanse: Iyaku no ayumi (Progress in Medicine)(Journal of Clinical og Experimental Medicine), volum 211, nr. 5, 2004, Special feature "Itami shigunaru no seigyō kiko to saishin chiryo ebidensu" ("Control mechanisms of Pain Signal og Latest Evidence-based Therapy"))).

I neuropatisk smerte forbedrer smertestillende behandling av pasienter som klager over et kronisk smertesymptom som griper inn i deres daglige liv livskvaliteten direkte. Det antas imidlertid at sentrale smertestillende midler representert ved morfin, ikke-steroidale anti-inflammatoriske smertestillende midler, og steroider ikke er effektive mot neuropatisk smerte. I praktisk farmakoterapi anvendes også antidepressive midler slik som amitriptylin; antiepileptiske legemidler slik som Gabapentin,

Pregabalin, carbamazepin, og fenytoin; og antiarytmiske midler slik som meksiletin og foreskrives for behandlingen av neuropatisk smerte. Det er imidlertid kjent at disse legemidlene har følgende bivirkninger: Amitriptylin forårsaker bivirkninger slik som munntørrehet, døsighet, dopethetsfølelse, forstoppelse og dysuri. Karbamazepin og fenytoin forårsaker bivirkninger slik som svimmelhet, erupsjon, symptomer i fordøyelsessystemet og kardiotoksisitet. Gabapentin forårsaker bivirkninger slik som somnolens og svimmelhet. Meksiletin forårsaker bivirkninger slik som svimmelhet og symptomer i fordøyelsessystemet. Disse legemidlene, som ikke er spesifikke legemidler mot neuropatisk smerte, har dårlig dissosiasjon mellom legemiddeleffektivitet og bivirkning, noe som således resulterer i dårlig behandling og tilfredshet. Følgelig er et terapeutisk middel mot neuropatisk smerte som utviser en høyere effektivitet i oral administrasjon og som har færre bivirkninger nødvendig.

Nylig har forbindelser med en TRPV1-reseptorantagonisme blitt studert. Kjente heterocykliske forbindelser som hver har en amidbinding er beskrevet i f.eks. PCT publikasjon nr. 03/049702-pamflett (patentdokument 1), PCT publikasjon nr. 04/056774-pamflett (patentdokument 2), PCT publikasjon nr. 04/069792-pamflett (patentdokument 3), PCT publikasjon nr. 04/100865-pamflett (patentdokument 4), PCT publikasjon nr. 04/110986-pamflett (patentdokument 5), PCT publikasjon nr. 05/016922-pamflett (patentdokument 6), PCT publikasjon nr. 05/030766-pamflett (patentdokument 7), PCT publikasjon nr. 05/040121-pamflett (patentdokument 8), PCT publikasjon nr. 05/046683 pamflett (Patentdokument 9), PCT publikasjon nr. 05/070885-pamflett (patentdokument 10), PCT publikasjon nr. 05/095329-pamflett (patentdokument 11), PCT publikasjon nr. 06/006741-pamflett (patentdokument 12), PCT publikasjon nr. 06/038871-pamflett (patentdokument 13) og PCT publikasjon nr. 06/058338-pamflett (patentdokument 14). Disse patentdokumentene beskriver imidlertid ikke heterocyklidenacetamidderivater.

Eksempler på den beslektede teknikken som beskriver en forbindelse med et heterocyklidenskjelett er PCT publikasjon nr. 94/26692-pamflett (patentdokument 15), PCT publikasjon nr. 95/06035-pamflett (patentdokument 16), PCT publikasjon nr. 98/39325-pamflett (patentdokument 17), PCT publikasjon nr. 03/042181-pamflett (patentdokument 18), Japansk patentsøknad nr. 2001-213870 (patentdokument 19), PCT publikasjon nr. 06/064075-pamflett (patentdokument 20), Journal of Heterocyklisk Chemistry, volum 22, nr. 6, s. 1511-18, 1985 (ikke-patentdokument 1), Tetrahedron Letters, volum 42, nr. 18, s. 3227-3230, 2001 (Ikke-patentdokument 2), og Chemical Pharmaceutical Bulletin, volum 47, nr. 3, s. 329-339, 1999 (ikke-patentdokument 3).

Patentdokument 15 beskriver, som muskelavslappende, en forbindelse med en struktur som har et 2H-1-benzopyran-4-ylidenskjelett eller et 1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolidenskjelett og hvori et hydrogenatom, en alkylgruppe eller en cykloalkylgruppe er bundet til N-atomet av acetamidstrukturen. En forbindelse, hvori en substituert arylgruppe, heteroarylgruppe eller lignende er bundet til N-atomet er imidlertid ikke beskrevet. Patentdokument 16 til 18 beskriver, som en argininvasopressinantagonist eller en oksytocinantagonist, en forbindelse med en spesifikk struktur som har et 4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzodiazepinskjelett og hvori en arylkarbonylgruppe substituert til et aryl er bundet til N-atomet av 1-stillingen av skjelettet.

Patentdokument 19 beskriver, som et 2-(1,2-benzisotiazol-3(2H)-yliden 1,1-dioksid) acetamidderivat anvendt som et nytt ladningskontrollmiddel for en toner for elektrostatografi, en spesifikk forbindelse hvori N-atomet av acetamidet har en substituert fenylgruppe.

Patentdokument 20 beskriver, som et amidderivat av et 2,3-dihydro-1-okso-1H-isoquinolin-4-yliden anvendt som en kalpaininhibitor, en forbindelse med en spesifikk struktur som har en sec-butylgruppe på 3-stillingen.

I en rapport forbundet med syntesen av et oksyindolderivat beskriver ikke-patentdokument 1 2-(1,2-dihydro-2-okso-3H-indol-3-yliden)-N,N-dimetyl-acetamid. En substituert arylgruppe eller heteroarylgruppe eller lignende er ikke bundet til N-atomet.

Ikke-patentdokument 2 beskriver, som et (1,2,3,4-tetrahydro-2-okso-5H-1,4,-benzodiazepin-5-yliden)acetamidderivat anvendt for en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonist, en forbindelse med en spesifikk struktur hvori en fenylgruppe er bundet til N-atomet acetamidet.

Ikke-patentdokument 3 beskriver, som et en (2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzodiazepin-5-yliden)acetamidderivat anvendt som en ikke-peptidargininvasopressinantagonist, en forbindelse med en spesifikk struktur hvori en 2-pyridylmetylgruppe er bundet til N-atomet av acetamidet, og benzodiazepinskjelettet har ikke en substituent.

Patentdokumenter 15 til 20 og ikke-patentdokumenter 1 til 3 beskriver forbindelser hver med et heterocyklidenskjellett, men antagonismen av TRPV1-reseptoren er ikke beskrevet eller nevnt.

I utviklingen av legemidler er det nødvendig å tilfredsstillende strenge kriterier ikke bare for målfarmakologisk aktivitet, men også for absorpsjon, distribusjon, metabolisme, ekskresjon og lignende. Når det gjelder legemiddelsamvirkninger, desensibilisering eller toleranse, digestiv absorpsjon i oral administrasjon, hastigheten for overføring til tynntarmen, absorpsjonshastigheten og førstepassasjeeffekt, en organbarriere, proteinbinding, induksjon av et legemiddelmetaboliserende enzym, en ekskresjonsbane og kroppsrensing, en fremgangsmåte for administrasjon (et påføringssted, en fremgangsmåte og formål) og lignende, er ulike program nødvendige. Et legemiddel som tilfredsstillende disse kravene oppdages imidlertid sjelden.

Disse mangfoldige problemene i utviklingen av legemiddel finnes også for TRPV1-reseptorantagonister, og TRPV1-reseptorantagonister har ennå ikke blitt frigitt på markedet. Mer spesielt inkluderer forbindelser med en TRPV1-reseptorantagonisme også problemer når det gjelder egnethet og sikkerhet. Disse forbindelsene har f.eks. lav metabolsk stabilitet og oral administrasjon av disse forbindelsene er vanskelig; disse forbindelsene utviser inhibitorisk aktivitet av den humane "ether-a-go-go"-relaterte gen (hERG)-kanalen, som kan forårsake arytmie, og farmakokinetikk av disse forbindelsene er ikke tilfredsstillende. Følgelig ønskes en forbindelse hvori disse problemene er løst og som har en høy aktivitet.

I tillegg har en forbindelse som forårsaker færre av de ovennevnte bivirkningene enn kjente legemidler som for tiden anvendes i behandlingen av smerte inklusive de ovenfor beskrevne typene av neuropatisk smerte vært ønskelig.

## 25 Beskrivelse av oppfinnelsen

### Problemer som skal løses ved oppfinnelsen

Under de ovennevnte betingelsene har en TRPV1-reseptorantagonist som kan administreres oralt, som har høy sikkerhet og som har utmerket effektivitet, et middel for å forebygge eller behandle sykdommer, hvori TRPV1-reseptoren er omfattet, og spesielt et middel for å forebygge eller behandle smerte, vært ønskelig. I beslektet teknikk forårsaker amitriptylin bivirkninger slik som munntørrehet, døsighet, dopethetsfølelse, forstoppelse og dysuri; karbamazepin og fenytoin forårsaker bivirkninger slik som erupsjon, symptomer i fordøyelsessystemet og kardiotoxicitet;

gabapentin forårsaker bivirkninger slik som somnolens og svimmelhet; meksiletin forårsaker bivirkninger slik som svimmelhet og symptomer i fordøyelsessystemet; ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler forårsaker bivirkninger slik som gastrointestinal skade; og COX2-inhibitorer forårsaker en bivirkningseffekt av hjer-  
tesvikt. Følgelig har spesielt et middel for å forebygge eller behandle smerte som  
5 kan administreres oralt til pattedyr inklusive mennesker, spesielt som kan anven-  
des enkelt klinisk, og hvori minst ett av de ovenfor beskrevne problemene av be-  
slektet teknikk er løst, f.eks. ett som forårsaker færre av de ovennevnte bivirk-  
ningene enn kjente legemidler, ett som ikke har en hemmende virkning på en  
10 hERG-strøm, ett som har tilfredsstillende metabolsk stabilitet, ett som kan admini-  
streres oralt eller ett som har tilfredsstillende farmakokinetikk, vært svært ønskelig.

#### Måter å løse problemene på

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse som angitt i krav 1, med en  
TRPV1-reseptorantagonisme, et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en optisk  
15 isomer derav; slike forbindelser kan anvendes i medikamenter for å forebygge eller  
behandle smerte, spesielt et middel for å forebygge eller behandle neuropatisk  
smerte, og et middel for å forebygge eller behandle inflammatorisk smerte som  
inneholder forbindelsen som en aktiv ingrediens.

#### Fordeler ved oppfinnelsen

20 For å løse de ovennevnte problemene og for å oppnå en forbindelse med en TRPV1-  
reseptorantagonisme med høy sikkerhet og utmerket effektivitet har foreliggende  
oppfinnere ledet intensive studier og funnet at acetamidderivater med et heterocyk-  
lidenskjelett og representert med forbindelsene ifølge krav 1, farmasøytisk aksep-  
table salter derav, og solvater derav har en utmerket TRPV1-reseptorantagonisme.  
25 Disse forbindelsene har ikke en inhibitorisk virkning på en hERG-kanal og har høy  
sikkerhet, høy metabolsk stabilitet og utmerket oral absorpsjonsevne. Følgelig er en  
farmasøytisk sammensetning omfattende én av forbindelsene som en aktiv ingredi-  
ens lovende som et middel for å forebygge eller behandle smerte som kan admini-  
streres oralt, spesielt som et middel for å forebygge eller behandle neuropatisk  
30 smerte eller et middel for å forebygge eller behandle inflammatorisk smerte.

#### Beste metode for å utføre oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en TRPV1-reseptorantagonist, og et middel  
for å forebygge eller behandle smerte som omfatter en forbindelse som angitt i

krav 1 beskrevet i en utførelsesform under, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et solvat derav som en aktiv ingrediens.

Utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet. I beskrivelsen forbundet med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, uttrykket "C<sub>1-6</sub>" betyr  
5 f.eks. dersom ikke noe annet er nevnt, "en rett eller forgrenet kjede med 1 til 6 karbonatomer" for en rett gruppe, og "antallet karbonatomer som utgjør en ring" for en cyklisk gruppe.

Eksempler på "halogenatomet" inkluderer et fluoratom, et kloratom, et bromatom og et jodatom.

10 "Hydrokarbongrupper" av "substituerte eller usubstituerte hydrokarbongrupper" inkluderer alifatiske hydrokarbongrupper, alicykliske hydrokarbongrupper og arylgrupper. Blant disse er alifatiske hydrokarbongrupper foretrukket.

Eksempler på "alifatiske hydrokarbongrupper" i "substituerte eller usubstituerte alifatiske hydrokarbongrupper" inkluderer rette eller forgrenede hydrokarbongrupper slik som alkylgrupper, alkenylgrupper og alkynylgrupper.  
15

Eksempler på "alkylgrupper" inkluderer C<sub>1-10</sub> (mer foretrukket C<sub>1-6</sub>) alkylgrupper slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 1,2-dimetylpropyl, heksyl, isoheksyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-  
20 dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, n-heksyl, 1-metyl-heptyl og n-nonyl.

Eksempler på "alkenylgrupper" inkluderer C<sub>2-6</sub> alkenylgrupper slik som vinyl, allyl, isopropenyl, 2-metylallyl, butenyl, pentenyl og heksenyl.

25 Eksempler på "alkynylgrupper" inkluderer C<sub>2-6</sub> alkynylgrupper slik som etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, butynyl, pentynyl og heksynyl.

Eksempler på "alicykliske hydrokarbongrupper" inkluderer mettede og umettede alicykliske hydrokarbongrupper slik som cykloalkylgrupper, cykloalkenylgrupper og cykloalkanedienylgrupper.

Eksempler på "cykloalkylgrupper" inkluderer C<sub>3-9</sub> cykloalkylgrupper slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl og syklononyl.

Eksempler på "cykloalkenylgrupper" inkluderer C<sub>3-6</sub> cykloalkenylgrupper slik som 1-cyklopropen-1-yl, 1-cyklobuten-1-yl, 1-cyklopenten-1-yl, 2-cyklopenten-1-yl, 3-cyklopenten-1-yl, og 1-cykloheksen-1-yl.

Eksempler på "cykloalkanedienylgrupper" inkluderer C<sub>4-6</sub> cykloalkanedienylgrupper slik som 2,4-cyklopentadien-1-yl og 2,5-cykloheksadien-1-yl.

Eksempler på "arylgrupper" inkluderer C<sub>6-14</sub> arylgrupper slik som fenyl, naftyl, bifenyl, 2-antryl, fenantryl, acenaftyl og 5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl; og delvis hydrogenert kondensert aryl slik som indanyl og tetrahydronaftyl.

Eksempler på heterocykliske grupper av "substituerte eller usubstituerte heterocykliske grupper" inkluderer aromatiske heterocykliske grupper og mettede eller umettede ikke-aromatiske heterocykliske grupper.

De "aromatiske heterocykliske grupper" inkluderer monocykliske aromatiske heterocykliske grupper og kondenserte aromatiske heterocykliske grupper. Fortrinnsvis har monocykliske aromatiske heterocykliske grupper hver en fem- eller seksleddet ring. Eksempler derav inkluderer pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,5-triazinyl, 1,3,5-triazinyl og tiadiazinyl.

Fortrinnsvis har kondenserte aromatiske heterocykliske grupper hver en åtte- til tolvleddet ring.

Spesifikke eksempler derav inkluderer indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzofuranyl (-2-yl), isobenzofuranyl, benzotienyl (-2-yl), isobenzotienyl, benzindazolyl, benzoksazolyl (-2-yl), 1,2-benzisoksazolyl, benzotiazolyl (-2-yl), 1,2-benzisotiazolyl, 2H-benzopyranyl (-3-yl), (1H-)benzimidazolyl (-2-yl), 1H-benzotriazolyl, 4H-1,4-benzoksazinyl, 4H-1,4-benzotiazinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyll, quinoksalinyl, ftalazinyl, naftylizinyl, purinyl, pteridinyl, karbazolyl, karbolinyl, acridinyl, fenoksazinyl, fenotiazinyl, fenazinyl, fenoksatinyl, tiantrenyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, indolizinyl, (4,5,6,7-)tetrahydrotiazolo[5,4-c]pyridyl (-2-yl), (4,5,6,7-

)tetrahydrotieno[3,2-c]pyridyl, (1,2,3,4-)tetrahydroisoquinolyl (-6-yl), tiazolo[5,4-c]pyridyl (-2-yl), pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,5-a]pyrimidinyl, [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl, kromenyl (2H-kromenyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridyl, og [1,2,4] triazolo[1,5a]pyrimidinyl.

Eksempler derav inkluderer også delvis hydrogenerte kondenserte aromatiske heterocykliske grupper og lignende, slik som tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydrobenzoksazepinyl, tetrahydrobenzoazepinyl, tetrahydronaftpyridinyl, tetrahydroquinoksalinyl, kromanyl, dihydrobenzoksazinyl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzotiazinyl, dihydrobenzotiazolyl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazinyl, isokromanyl, indolinyl, pteridinyl, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-metylquinolinyl, 1,3-dihydro-1-oksoisobenzofuranlyl, og 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridyl.

Eksempler på "ikke-aromatiske heterocykliske grupper" inkluderer tre- til åtteledede mettede og umettede ikke-aromatiske heterocykliske grupper slik som azetidinyll, oksiranyl, oksetanyl, tietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryll, tiolanyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidyl, tetrahydropyranlyl, piperadinyl, morfolinyl, oksazolinyl, tiazolinyl, tiomorfolinyl og quinuklidinyl.

I "substituerte eller usubstituerte C<sub>1-6</sub> alkoksygrupper" inkluderer eksempler på C<sub>1-6</sub> alkoksygruppene en metoksygruppe, etoksygruppe, propoksygruppe, isopropoksygruppe, butoksygruppe, isobutoksygruppe, sec-butoksygruppe, tert-butoksygruppe, pentyloksygruppe, isopentyloksygruppe, 3-pentyloksygruppe, tert-pentyloksygruppe, neopentyloksygruppe, 2-metylbutoksygruppe, 1,2-dimetylpropoksygruppe, 1-etylpropoksygruppe, heksyloksygruppe, cyklopropyloksygruppe, cyklobutyloksygruppe, cyklopentyloksygruppe, cykloheksyloksygruppe, cyklopropylmetyloksygruppe, 1-cyklopropyletyloksygruppe, 2-cyklopropyletyloksygruppe, cyklobutylmetyloksygruppe, 2-cyklobutyletyloksygruppe og cyklopentylmetyloksygruppe.

I "substituerte eller usubstituerte C<sub>1-6</sub> alkoksykarbonylgrupper" inkluderer eksempler på C<sub>1-6</sub> alkoksykarbonylgruppene en metoksykarbonylgruppe, etoksykarbonylgruppe, propoksykarbonylgruppe, isopropoksykarbonylgruppe, butoksykarbonylgruppe, isobutoksykarbonylgruppe, sec-butoksykarbonylgruppe, tert-butoksykarbonylgruppe, pentyloksykarbonylgruppe, isopentyloksykarbonylgruppe, neopentyloksykarbonylgruppe, tert-pentyloksykarbonylgruppe, heksyloksykarbo-

nylgruppe, cyklopropyloksykarbonylgruppe, cyklobutyloksykarbonylgruppe, syklo-  
 pentyloksykarbonylgruppe, cykloheksyloksykarbonylgruppe, cyklopropylmetyloksy-  
 karbonylgruppe, 1-cyklopropyletyloksykarbonylgruppe, 2-cyklopropyletyloksy-  
 karbonylgruppe, cyklobutylmetyloksykarbonylgruppe, 2-cyklobutyletyloksy-  
 5 karbonylgruppe og syklopentylmetyloksykarbonylgruppe.

Eksempler på beskyttende grupper for "beskyttede eller ubeskyttede hydroksyl-  
 grupper" inkluderer alkylbeskyttende grupper slik som en metylgruppe, tert-butyl-  
 gruppe, benzylgruppe, tritylgruppe og metoksymetylgruppe; silylbeskyttende grup-  
 per slik som en trimetylsilylgruppe og tert-butyldimetylsilylgruppe; acylbeskyttende  
 10 grupper slik som en formylgruppe, acetylgruppe og benzoylgruppe; og karbonat-  
 beskyttende grupper slik som en metoksykarbonylgruppe og benzyloksykarbonyl-  
 gruppe.

Eksempler på beskyttende grupper for "beskyttede eller ubeskyttede karboksyl-  
 grupper" inkluderer alkylesterbeskyttende grupper slik som en metylgruppe, etyl-  
 gruppe, tert-butylgruppe, benzylgruppe, difenylmetylgruppe og tritylgruppe; og  
 15 silylesterbeskyttende grupper slik som en trimetylsilylgruppe og tert-  
 butyldimetylsilylgruppe.

Eksempler på "C<sub>1-6</sub> alkanoylgrupper" inkluderer en formylgruppe, acetylgruppe,  
 propionylgruppe, butyrylgruppe, isobutyrylgruppe, valerylgruppe, isovalerylgruppe,  
 20 pivaloylgruppe og heksanoylgruppe.

Eksempler på "C<sub>1-6</sub> alkyltiogrupper" inkluderer en metyltiogruppe, etyltiogruppe,  
 propyltiogruppe, isopropyltiogruppe, butyltiogruppe, isobutyltiogruppe, sec-  
 butyltiogruppe, tert-butyltiogruppe, pentyltiogruppe, isopentyltiogruppe, tert-  
 pentyltiogruppe, neopentyltiogruppe, 2-metylbutyltiogruppe, 1,2-  
 25 dimetylpropyltiogruppe, 1-etylpropyltiogruppe, heksyltiogruppe, cyklopropyltio-  
 gruppe, cyklobutyltiogruppe, syklopentyltiogruppe, cykloheksyltiogruppe, syklopro-  
 pylmetyltiogruppe, 1-cyklopropyletylgruppe, 2-cyklopropyletylgruppe, syklo-  
 butylmetyltiogruppe, 2-cyklobutyletylgruppe og syklopentylmetyltiogruppe.

Eksempler på "C<sub>1-6</sub> alkylsulfinylgrupper" inkluderer en metylsulfinylgruppe, etylsulfi-  
 30 nylgruppe, propylsulfinylgruppe, isopropylsulfinylgruppe, butylsulfinylgruppe, isobu-  
 tylsulfinylgruppe, sec-butylsulfinylgruppe, tert-butylsulfinylgruppe, pentylsulfinyl-  
 gruppe, isopentylsulfinylgruppe, tert-pentylsulfinylgruppe, neopentylsulfinylgruppe,  
 2-metylbutylsulfinylgruppe, 1,2-dimetylpropylsulfinylgruppe, 1-

etylpropylsulfonylgruppe, heksylsulfonylgruppe, syklopropylsulfonylgruppe, syklobutylsulfonylgruppe, syklopentylsulfonylgruppe, sykloheksylsulfonylgruppe, syklopropylmetylsulfonylgruppe, 1-syklopropyletylsulfonylgruppe, 2-syklopropyletylsulfonylgruppe, syklobutylmetylsulfonylgruppe, 2-syklobutyletylsulfonylgruppe og syklopentylmetylsulfonylgruppe.

Eksempler på "C<sub>1-6</sub> alkylsulfonylgrupper" inkluderer en metylsulfonylgruppe, etylsulfonylgruppe, propylsulfonylgruppe, isopropylsulfonylgruppe, butylsulfonylgruppe, isobutylsulfonylgruppe, sec-butylsulfonylgruppe, tert-butylsulfonylgruppe, pentylsulfonylgruppe, isopentylsulfonylgruppe, tert-pentylsulfonylgruppe, neopentylsulfonylgruppe, 2-metylbutylsulfonylgruppe, 1,2-dimetylpropylsulfonylgruppe, 1-etylpropylsulfonylgruppe, heksylsulfonylgruppe, syklopropylsulfonylgruppe, syklobutylsulfonylgruppe, syklopentylsulfonylgruppe, sykloheksylsulfonylgruppe, syklopropylmetylsulfonylgruppe, 1-syklopropyletylsulfonylgruppe, 2-syklopropyletylsulfonylgruppe, syklobutylmetylsulfonylgruppe, 2-syklobutyletylsulfonylgruppe og syklopentylmetylsulfonylgruppe.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer:

- (i) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
- (ii) (E)-5 2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
- (iii) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(indan-1-ol-4-yl)acetamid;
- (iv) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(indan-2-ol-4-yl)acetamid;
- (v) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(indan-1-ol-6-yl)acetamid;
- (vi) (E)-2-(7-klor-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
- (vii) (E)-2-(7-trifluormetoksy-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-

tetrahydronaftalen-1-yl) acetamid;

(viii) (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;

5

(ix) (E)-2-(7-fluor-8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-20 yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;

(x) (E)-2-(7-trifluormetyl)spiro[kroman-2,1'-cyklobutan]-4-yliden)-N-(7-10 hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid,

eller en optisk isomer derav eller et salt derav.

[3] En utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk 15 sammensetning omfattende forbindelsene nevnt ovenfor, farmasøytisk akseptable salter derav eller solvater derav som en aktiv ingrediens.

Mer spesielt er følgende utførelsesformer foretrukket.

En utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et middel for å fore- 20 bygge eller behandle smerte omfattende minst én av forbindelsene nevnt i krav 1, farmasøytisk akseptable salter derav, og solvater derav som en aktiv ingrediens.

Eksempler på  $R^4$  inkluderer et hydrogenatom eller  $C_{1-6}$  alkylgrupper (spesielt  $C_{1-4}$  alkylgrupper slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, og tert-butyl).

I alle ovennevnte utførelsesformer, når betegnelsen forbindelse anvendes, refererer 25 betegnelsen også til farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha et asymmetrisk karbonatom. Følgelig inkluderer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blandinger av ulike stereoisomerer, slik som geometriske isomerer, tautomerer og optiske isomerer og isolerte isomerer. Isolasjonen og rensingen av slike stereoisomerer kan utføres av fagmannen med 30 en kjent teknikk slik som optisk oppløsning ved anvendelse av foretrukket krystallisering eller kolonnekromatografi eller asymmetrisk syntese.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan danne syreaddisjonsalter. Alternativt kan disse forbindelsene danne salter med en base i henhold til typen substi-

tuent. Disse saltene er ikke spesielt begrenset så lenge som saltene er farmasøytisk akseptable salter. Spesifikke eksempler på saltene inkluderer syreaddisjonssalter med en mineralsyre slik som saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, salpetersyre eller fosforsyre; en organisk karboksylsyre slik som en alifatisk monokarboksylsyre, f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, butyrinsyre, valeriansyre, enantinsyre, kaprinsyre, myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, melkesyre, sorbinsyre eller mandelsyre, en aromatisk monokarboksylsyre, f.eks. benzoesyre eller salisylsyre, en alifatisk dikarboksylsyre, f.eks. oksalsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, eplesyre eller vinsyre, og en alifatisk trikarboksylsyre f.eks. sitronsyre; en organisk sulfonsyre slik som en alifatisk sulfonsyre, f.eks. metansulfonsyre, etansulfonsyre eller 2-hydroksyetansulfonsyre eller en aromatisk sulfonsyre, f.eks. benzensulfonsyre eller p-toluensulfonsyre; eller en sur aminosyre, f.eks. asparginsyre eller glutaminsyre; salter med et metall slik som et alkaliemettall, f.eks. natrium eller kalium, eller et jordalkaliemettall, f.eks. magnesium eller kalsium; salter med en organisk base slik som metylamin, etylamin, etanolamin, pyridin, lysin, arginin eller ornitin; og ammoniumsalter.

Disse saltene kan oppnås ved en kjent fremgangsmåte, f.eks. ved å blande en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med en tilsvarende mengde og en løsning omfattende en ønsket syre, base eller lignende, og deretter samle det ønskede saltet ved å filtrere saltet eller destillere fra løsemidlet. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og salter derav kan danne solvater med et løsemiddel slik som vann, etanol eller glyserol.

Saltene av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer monosalter og disalter. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan danne et syreaddisjonssalt og et salt med en base samtidig i henhold til typen substituent av sidekjeden.

Videre inkluderer foreliggende oppfinnelse hydrater, farmasøytisk akseptable ulike solvater og krystallpolymorfisme av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelsen.

#### [Fremgangsmåte for å fremstille forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse]

Forbindelser som anvendes i foreliggende oppfinnelse kan oppnås ved fremstillingsprosesser beskrevet under. Hvert av reaksjonstrinnene vil nå bli beskrevet.

Dersom ikke noe annet er nevnt, er reaksjonsbetingelsene anvendt i fremstillingsprosessene som beskrevet under. Reaksjonstemperaturen er i området på

-78 °C til løsemiddelreflukstemperaturen, og reaksjonstiden er tiden tilstrekkelig for nødvendig utvikling av reaksjonen. Eksempler på løsemidler som er inaktive for reaksjonen inkluderer aromatiske hydrokarbonløsemidler slik som toluen, xylene og benzen; polare løsemidler slik som alkoholer, f.eks. metanol og etanol, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, acetonitril og vann; basiske løsemidler slik som trietylamin og pyridin; organiske løsemidler slik som eddiksyre; halogenerte løsemidler slik som kloroform, diklormetan og 1,2-dikloretan; eterløsemidler slik som dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan og dimetoksyetan; og blandede løsemidler derav, og løsemidlene anvendt kan passende velges i henhold til reaksjonsbetingelsene. Eksempler på baser inkluderer uorganiske baser slik som kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumhydrid, og natriumhydrogenkarbonat; og organiske baser slik som trietylamin, dietylamin, pyridin, N,N-dialkylaniliner, litiumdiisopropylamid og litiumbis(trimetylsilyl)amid. Eksempler på syrer inkluderer uorganiske syrer slik som saltsyre og svovelsyre; og organiske syrer slik som eddiksyre, trifluoreddiksyre, metansulfonsyre og p-toluensulfonsyre. Løsemidlene, basene og syrene er ikke nødvendigvis begrenset til de nevnt over.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan enkelt lages fra kjente forbindelser eller kommersielt tilgjengelige forbindelser ved f.eks. kjente fremgangsmåter beskrevet i publiserte dokumenter.

#### [Eksempler på farmakologisk eksperiment]

Foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet mer spesielt ved anvendelse av eksperimentelle eksempler.

#### [Måling av capsaicinindusert Ca-tilstrømming i human TRPV1-transformert CHO-cellelinje]

##### (1) Etablering av human TRPV1-transformert CHO-cellelinje

Human vanilloidreseptor 1 (hTRPV1) cDNA ble klonet fra en human hjerne. Den klonede hTRPV1 cDNA ble inkorporert i en pCAGGS-vektor. Vektorens gen ble introdusert i en CHO-K1-cellelinje, for således å utføre omforming. Kloner oppnådd ved begrensende fortykning ble stimulert med capsaicin. Kloner med en høy svarfølsomhet ble valgt ved anvendelse av en økning i Ca-konsentrasjonen som en indikator. De valgte klonene ble anvendt for det etterfølgende eksperimentet.

### (2) Måling av Ca-innstrømming ved anvendelse av FDSS-6000

De humane TRPV1-omformede CHO-cellene ble sådd i en 96-brønns plate (med sorte vegger og gjennomsiktige bunner, fremstilt av Greiner) ved en tetthet på 40 000 celler per brønn. Cellene ble dyrket ved 37 °C i 5 % CO<sub>2</sub> i en natt. En ladnings-

5 løsnings-  
løsning av FLIPR kalsium 3 assaykit (fremstilt av Molecular Devices Corporation) inneholdende 2,5 mmol/l probenecid ble deretter tilsatt i hver av brønnene i den samme mengden som dyrkningsmediet, og cellene ble dyrket ved 37 °C i 60 minutter. Etter at cellene ble stimulert med capsaicin (1 nmol/l til 1 µmol/l), ble endringen i Ca-konsentrasjon i cellene målt ved anvendelse av FDSS-6000 ( $\lambda_{ex}$ : 480 nm,

10  $\lambda_{em}$ : 540 nm, fremstilt av Hamamatsu Photonics K.K.) i tre minutter. De integrerte verdiene av økningshastigheten av Ca-konsentrasjonen i cellene ble beregnet for en gruppe behandlet med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og en gruppe behandlet med et medium, for å således å muliggjøre oppnåelse av capsaicinkonsentrasjonsreaksjonskurver. En konsentrasjon (A<sub>2</sub>-verdi) av hver av forbindelsene

15 ifølge foreliggende oppfinnelse, ved hvilken capsaicinkonsentrasjonsreaksjonskurven oppnådd når cellene ble behandlet med mediet ble forskjøvet to ganger til høyre, ble beregnet. Inhiberingseffetene av testforbindelsene ble sammenlignet ved anvendelse av denne verdien som en indikator.

I tilfellet hvor en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er en agonist, når cellene behandles med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse før capsaicinstimuleringen, observeres Ca-tilstrømmingen. I tabell 1 er forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse med en A<sub>2</sub>-verdi på mindre enn 100 nM representert ved A, og forbindelser med en A<sub>2</sub>-verdi på 100 nM eller mer er representert ved B. Når A<sub>2</sub>-verdiene av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble målt ved den ovenfor

20 beskrevne fremgangsmåten, har forbindelsene en intensitet på 1 µM eller mindre.

### (3) Effekt av forbindelse på CFA-indusert rotte inflammatorisk smertemodell

En CFA-indusert rotte inflammatorisk smertemodell fremstilles ved en generell fremgangsmåte, f.eks. fremgangsmåten anvendt av Pomonis J.D. et al. (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, volum 306, s. 387-393). Mer

30 spesielt administreres 100 µl CFA inn i underflaten av rottens pote, for således å inducere inflammasjon.

En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ble administrert oralt til rotter en dag eller en uke etter administrasjonen av CFA. Derved ble en økning av smerteterskelen

undertrykt, det vil si at effektiviteten som et helbredende legemiddel for inflammatorisk smerte ble bekreftet.

#### (4) Effekt av forbindelse på neuropatisk smertemodell rotte

5 En forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ble administrert oralt til en Chung-modell rotte, en Seltzer-modelle rotte, eller en STZ-indusert diabetisk smertemodell rotte. Derved ble en økning i smerteterskelen undertrykt, det vil si at effektiviteten som et helbredende legemiddel for neuropatisk smerte ble bekreftet.

#### (5) Sikkerhetstest

10 Når en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ble administrert oralt til rotter ved en dosering på 100 mg/kg i to uker, døde ingen rotter. Således ble sikkerheten ifølge foreliggende oppfinnelse bekreftet.

15 De ovennevnte resultatene viser at forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse hadde en antagonisme for TRPV1-reseptoren. Videre ble en analgetisk effekt observert i den inflammatoriske smertemodellen og den neuropatiske smertemodellen *in vivo*. I tillegg ble ingen spesiell effekt observert i sikkerhetstesten, noe som viste den lave toksisiteten av foreliggende oppfinnelse.

Videre har forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse ikke en inhibitorisk virkning på en hERG-kanal. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har høy metabolsk stabilitet og tilfredsstillende farmakokinetikk.

20 Følgelig tjener forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som en TRPV1-reseptor-antagonist og er forventet som et middel for å forebygge eller behandle smerte, spesielt som et middel for å forebygge eller behandle inflammatorisk smerte eller neuropatisk smerte.

25 Det er forventet at forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har en lovende effekt for å forebygge eller helbrede de ulike ovennevnte sykdommene og tilstandene. Mer spesielt kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å behandle akutt smerte; kronisk smerte; neuropatisk smerte; postherpetisk neuralgi; trigeminal neuralgia; nedre ryggsmerte; smerte etter ryggmargsskade; bein-  
30 smerte; causalgi; diabetisk neuralgi; smerte forårsaket av ødem, forbrenninger, forstuinger, benbrudd og lignende; smerte etter kirurgiske operasjoner; scapulo-humeral periarttritt; osteoartritt; artritt; revmatisk artrittsmerte; inflammatorisk

smerte; cancersmerte; migrene; hodepine; tannverk; neuralgi; muskelsmerte; hyperalgesi; smerte forårsaket av angina pectoris, menstruasjon og lignende; neuropati; nerveskade; neurodegenerasjon; kronisk obstrktiv lungesykdom (COPD); astma; luftveishypersensitivitet; stridor; hoste; rinitt; inflammasjon av mukosa slik som øye; nervedermatitt; inflammatorisk hudlidelse slik som psoriasis og eksem; ødem; allergiske sykdommer; gastroduodenal ulcer; ulcerøs kolitt; irritabel tarm-syndrom; Crohns sykdom; urininkontinens; behovsinkontinens; overaktiv blære; cystitt; nefritt; pankreatitis; uveitt; splanchnopati; iskemi; apopleksi; dystoni; obesitet; septikemi; og pruritus. Spesielt kan en lovende effekt for å behandle neuropatisk smerte, inflammatorisk smerte og urininkontinens forventes.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med andre legemidler.

Eksempler på legemidlene inkluderer analgetiske legemidler slik som opioide agonister, f.eks. morfin; gabapentin; pregabalin; antidepressive legemidler slik som duloksetin og amitriptylin; antiepileptiske legemidler slik som karbamazepin og fenytoin; antiarytmiske legemidler, slik som meksiletin, som alternativt anvendes og foreskrives for neuropatisk smerte; NSAIDer slik som diklofenak, indometacin, ibuprofen og naproksen; og antiinflammatoriske legemidler slik som COX-2 inhibitorer, f.eks. celebrex. Blant disse inkluderer foretrukne eksempler på legemidlene morfin, gabapentin eller pregabalin, diklofenak og celebrex.

I tillegg til anvendelsen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med andre legemidler, kan den medisinske behandlingen utføres i kombinasjon med andre behandlinger. Eksempler på de andre behandlingene inkluderer akupunktur, laserterapi og nerveblokkterapi.

For sykdommer eller tilstander, hvori TRPV1 er omfattet annet enn smerte, kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med legemidler i de tilsvarende området. For eksempel for kronisk revmatoid artritt kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med generelt anvendte NSAIDer, sykdomsmodifiserende antirevmatoide legemidler (DMARDer), anti-TNF- $\alpha$  antistoffer, løselige TNF- $\alpha$ -reseptorer, steroider, immunundertrykkende legemidler eller lignende. For COPD eller allergiske sykdommer kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med generelt helbredende medikamenter slik som  $\beta$ 2-reseptoragonister eller steroider. For en overaktiv blære

eller urininkontinens kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med et antikolinergt legemiddel.

Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å behandle de ovennevnte sykdommene og tilstandene i kombinasjon med et eksisterende legemiddel, kan doseringen av det eksisterende legemidlet reduseres, og således kan bivirkninger av eksisterende legemidler reduseres.

Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med et annet legemiddel, kan legemidlene fremstilles separat eller som en medisinblending. I tilfellet av separate legemidler, kan begge legemidler administreres samtidig. Alternativt kan et legemiddel administreres først og et annet legemiddel administreres noe senere.

Et medikament ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i form av en farmasøytisk sammensetning.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse fremstiles ved å kombineres med farmasøytisk akseptable additiver. Mer detaljert kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse passende kombineres med de følgende additiver for å to fremstille ulike formuleringer. Eksempler på additivene inkluderer eksipenser (f.eks. laktose, sukrose, mannitol, krystallinsk cellulose, kiselsyre, maisstivelse og potetstivelse); bindemidler (f.eks. celluloser (hydroksypropylcellulose (HPC) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)), krystallinsk cellulose, sukkere (laktose, mannitol, sukrose, sorbitol, erytritol og xylitol), stivelser (maisstivelse og potetstivelse),  $\alpha$ -stivelse, dekstrin, polyvinylpyrrolidon (PVP), makrogel, og polyvinylalkohol (PVA)); smøremidler (f.eks. magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum og karboksymetylcellulose); desintegrerende midler (f.eks. stivelser (maisstivelse og potetstivelse), natriumkarboksymetylstivelse, karmellose, karmellosekalsium, krosskarmellosenatrium, og krosspovidon); beleggingsmidler (f.eks. celluloser (hydroksypropylcellulose (HPC) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)), aminoalkylmetakrylatkopolymer E, og metakrylsyrekopolymer LD); myknere (f.eks. trietylcitrat, og makrogol); tildekkingsmilder (f.eks. titaniumoksid); fargestoffer; smaksstoffer; antiseptiske midler (benzalkoniumklorid og parahydroksybenzoatr); isotoniske midler (f.eks. glyserol, natriumklorid, kalsiumklorid, mannitol og glukose); pH-justerende midler (natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, saltsyre, svovelsyre og en bufferløsning slik som en fosfatbuffer); stabilisatorer (f.eks. sukkere, sukkeralkoholer og xantangummi); dispergeringsmidler; antioksidanter (f.eks.

askorbinsyre, butylhydroksyanisol (BHA), propylgallat og d1- $\alpha$ - tokoferol); buffere; konserveringsmidler (f.eks. paraben, benzylalkohol og benzalkoniumklorid); aromatiske stoffer (f.eks. vanilin, 1-mentol og roseolje); oppløsningsmidler (f.eks. polyoksyetylenherdet ricinusolje, Polysorbat 80, polyetylen glykol, fosfolipidkolesterol og trietanolamin); absorpsjonsakseleratorer (f.eks. natriumglykolat, dinatriumedetat, natriumkaprat, acylkarnitiner og limonen); gelatineringsmidler; suspenderingsmidler; emulgeringsmidler og passende additiver og løsemidler som normalt anvendes.

Slike formuleringer inkluderer tableter, kapsler, granuler, pulvere, piller, aerosoler, inhalasjonsmidler, salver, plastere, stikkpiller, injeksjoner, trokéer, væsker, sprit, suspensjoner, ekstrakter og eliksirer. Disse formuleringene kan administreres til en pasient ved oral administrasjon, subkutan administrasjon, intramuskulær administrasjon, intranasal administrasjon, perkutan administrasjon, intravenøs administrasjon, intraarteriell administrasjon, perineural administrasjon, epidural administrasjon, subdural administrasjon, intraventrikulær administrasjon, intrarektal administrasjon, inhalasjon eller lignende.

Doseringen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er vanligvis i området på 0,005 mg til 3,0 g per dag for en voksen, fortrinnsvis 0,05 mg til 2,5 g, og mer foretrukket 0,1 mg til 1,5 g. Doseringen kan passende økes eller reduseres i henhold til sykdommens utvikling og administrasjonsruter.

Hele mengden kan gis oralt eller parenteralt i en dose eller gis i to til seks doser, eller kan administreres kontinuerlig ved intravenøst drypp eller lignende.

#### [Formuleringseksempler]

Eksempler på farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse vil beskrives under.

#### 25 [Tabell 1]

##### Formuleringseksempel 1    Tablett

	Forbindelse ifølge eksempel 3	100 g
	Laktose	137 g
	Krystallinsk cellulose	30 g
30	Hydroksypropylcellulose	15 g
	Natriumkarboksymetylstivelse	15 g
	Magnesiumstearat	3 g

Ovennevnte ingredienser veies og blandes deretter homogent. Den resulterende blandingen komprimeres for å fremstille en tablett med en vekt på 150 mg.

[Tabell 2]

Formuleringseksempel 2 Filmbelegg

5	Hydroksypropylmetylcellulose	9 g
	Macrogol 6000	1 g
	Titaniumoksid	2 g

De ovennevnte ingrediensene veies. Hydroksypropylmetylcellulose og Macrogol 6000 løses deretter i vann, og titaniumoksid dispergeres i løsningen. Den resulterende væsken belegges på overflaten av 300 g av tablettene fremstilt i Formuleringseksempel 1 for å danne en film. Således oppnås filmbelagte tabletter.

[Tabell 3]

Formuleringseksempel 3 Kapsel

15	Forbindelse ifølge eksempel 7	50 g
	Laktose	435 g
	Magnesiumstearat	15 g

De ovennevnte ingrediensene veies og blandes deretter homogent. Deretter fylles 300 mg av den resulterende blandingen i en passende hard kapsel med en kapselomsluttende anordning, for å således å muliggjøre fremstilling av en kapsel.

20 [Tabell 4]

Formuleringseksempel 4 Kapsel

	Forbindelse ifølge eksempel 9	100 g
	Laktose	63 g
	Maisstivelse	25 g
25	Hydroksypropylcellulose	10 g
	Talkum	2 g

De ovennevnte ingrediensene veies. Forbindelsen ifølge eksempel 9, laktose og maisstivelse blandes deretter homogent, og en vandig løsning av hydroksypropylcellulose settes til blandingen. Granuler fremstilles ved våt granuleringsfremgangsmåte. Talkum blandes deretter homogent med granulene. Deretter fylles 200 mg

av den resulterende blandingen i passende hard kapsel, for å muliggjøre fremstilling av en kapsel.

[Tabell 5]

Formuleringseksempel 5 Pulver

5	Forbinelse ifølge eksempel 25	200 g
	Laktose	790 g
	Magnesiumstearat	10 g

De ovennevnte ingrediensene veies og blandes deretter homogent. Således fremstilles 20 % pulverlegemiddel.

10 [Tabell 6]

Formuleringseksempel 6 Granuler og fine granuler

	Forbindelse ifølge eksempel 48	100 g
	Laktose	200 g
	Krystallinsk cellulose	100 g
15	Delvis $\alpha$ -konvertert stivelse	50 g
	Hydroksypropylcellulose	50 g

De ovennevnte ingrediensene veies. Forbindelsen ifølge eksempel 48, laktose, krystallinsk cellulose og delvis  $\alpha$ -konvertert stivelse blandes deretter homogent, og en vandig løsning av hydroksypropylcellulose (HPC) tilsettes til blandingen. Granuler eller fine granuler fremstilles ved en våt granuleringsfremgangsmåte. Granulene eller de fine granulene tørkes, for således å muliggjøre fremstilling av et granulelegemiddel eller et fint granulelegemiddel.

[Tabell 7]

Formuleringseksempel 7 Krem

25	Forbindelse ifølge eksempel 51	0,5 g
	dl- $\alpha$ -tokoferolacetat	0,1 g
	Stearylglisyrretinat	0,05 g
	Stearinsyre	3 g
	Høyere alkohol	1 g
30	Squalan	10 g
	Oktyldodecylmyristat	3 g

Trimetylglysin	7 g
Antiseptisk	riktig mengde
Forsåper	riktig mengde

De ovennevnte ingrediensene veies. Forbindelsen ifølge eksempel 51 blandes deretter med andre ingredienser og oppløses. En riktig mengde rensset vann tilsettes slik at den totale vekten når 50 g, noe som således muliggjør fremstilling av en kremformulering.

#### [Tabell 8]

##### Formuleringseksempel 8 Stikkpille

10	Forbindelse ifølge eksempel 57	100 g
	Polyetylenglykol 1500	180 g
	Polyetylenglylol 4000	720 g

Forbindelsen ifølge eksempel 57 males tilstrekkelig med en morter for å fremstille et fint pulver. Pulveret formes deretter til en stikkpille med en vekt på 1 g ved en sammensmeltingsfremgangsmåte.

#### [EKSEMPLER]

Foreliggende oppfinnelse vil nå beskrives mer detaljert ved anvendelse av eksempler.

Målingen av nukluær magnetisk resonans (NMR)-spektrum ble utført ved anvendelse av en JEOL JNM-LA300 FT-NMR (fremstilt av JEOL Ltd.) eller en JEOL JNM-EX270 FT-NMR (fremstilt av JEOL Ltd.). Væskekromatografi-massespektrometri (LC-MS) ble utført ved anvendelse av et Waters FractionLynx MS-system (fremstilt av Waters Corporation). En SunFire-kolonne (4,6 mm × 5 cm, 5 µm) (fremstilt av Waters Corporation) ble anvendt. Acetonitril og en 0,05 % vandig eddiksyreløsning ble anvendt som den mobile fasen. Analysen ble utført under følgende gradientbetingelser: (Fremgangsmåte A) acetonitril: 0,05 % vandig eddiksyreløsning = 1:9 (0 minutter), 1:1 (6 minutter), 9:1 (9 minutter) og 9:1 (9,5 minutter). (Fremgangsmåte B) acetonitril:0,05 % vandig eddiksyreløsning = 1:9 (0 minutter), 9:1 (5 minutter), og 9:1 (9,5 minutter). (Fremgangsmåte C) acetonitril:0,05 % vandig eddiksyreløsning = 1:9 (0 minutter), 9:1 (5 minutter), og 9:1 (7 minutter). (I tabellene under er Fremgangsmåte A og Fremgangsmåte B i målingen kalt henholdsvis A og B oppe til høyre f.eks. numrene, og Fremgangsmåte C er ikke nevnt.)

(EKSEMPEL 1)Syntese av (E)-2-(kroman-4-yliden)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-yl)acetamid<Trinn 1> Syntese av etyl (E)-kroman-4-ylidenacetat

- 5 En tetrahydrofuran (10 ml) løsning av trietylfosfonoacetat (5,9 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (40 ml) suspensjon av 60 % natriumhydrid (1,2 g) ved en indre temperatur på 20 °C eller lavere, og reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i en time. En tetrahydrofuran (10 ml) løsning av 4-kromanon (2,0 g) ble satt til blandingen under iskjøling, og blandingen ble deretter omrørt over
- 10 natten ved romtemperatur. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 10:1). Tittelforbindelsen (1,24 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 2> Syntese av kroman-4-ylideneddiksyre

- 15 Vann (6 ml) og litiumhydroksid (0,35 g) ble satt til en tetrahydrofuran (20 ml) løsning av forbindelsen (1,2 g) fremstilt i <Trinn 1>, og reaksjonsblandingen ble deretter refluksert i seks timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Reaksjonsblandingen ble deretter nøytralisert med 1 N saltsyre og ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettete saltlake og deretter tørket
- 20 over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Etylacetat ble satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (0,55 g) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

<Trinn 3> Syntese av (E)-2-(kroman-4-yliden)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-yl)acetamid

- 25 4-benzodioksan-6-amin (40 mg) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (53 mg) ble satt til en diklormetan (2 ml) løsning av forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 2> under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Vann ble satt til løsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann, en 10 % vandig sitronsyreløsning, en mettete vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og en mettete saltlake, og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Etylacetat
- 30

ble satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Produktet ble vasket med dietyleter. Tittelforbindelsen (47 mg) ble oppnådd som brun-hvite krystaller.

(EKSEMPEL 2)

Syntese av (E)-2-(kroman-4-yliden)-N-(isoquinolin-5-yl)acetamid

- 5 Tittelforbindelsen (21 mg) ble oppnådd som bleke gul-hvite krystaller fra forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 1 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> i eksempel 1.

(EKSEMPEL 3)

Syntese av (E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-yl)acetamid

10

<Trinn 1> Syntese av etyl (E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)acetat

Tittelforbindelsen (0,56 g) ble oppnådd som fargeløs olje fra 7-tert-butyl-kroman-4-on (1,5 g) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 1> av Eksempel 1.

15

<Trinn 2> Syntese av (E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (0,22 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (0,56 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksperimenteksempel 3 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

20

<Trinn 3> Syntese av (E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (35 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksperimenteksempel 3 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

25

Følgende forbindelser av eksempel 4 og 5 ble syntetisert ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 1.

(EKSEMPEL 4)(E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)-N-(isoquinolin-5-yl)acetamid(EKSEMPEL 5)(E)-2-(7-tert-butyl-kroman-4-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid5 (EKSEMPEL 6)Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-yl)acetamid<Trinn 1- Prosess A> Syntese av 3-(3-trifluormetylphenoksy)propionsyre

10 3-klorpropionsyre (25 g) ble tilsatt dråpevis til en 2 N vandig natriumhydroksidløsning (120 ml) av 3-hydroksybenzotrifluorid (25 g). Reaksjonsblandingen ble refluksert i en time mens pH ble opprettholdt ved 10 eller mer med en 5 N vandig natriumhydroksidløsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og ble deretter vasket med dietyleter. Deretter ble 1 N saltsyre tilsatt dertil slik at løsningen ble sur. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget  
15 ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk, og n-heksan ble deretter satt til residuet for å utføre krystallisering. Tittelforbindelsen (6,1 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 1-Prosess B> Syntese av 3-(3-trifluormetylphenoksy)propionsyre

20 Natriumhydrid (550 mg) ble satt til en N,N-dimetylformamid (20,0 ml) løsning av 3-hydroksybenzotrifluor (2,0 g), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time.  $\beta$ -propiolakton (1,0 ml) ble tilsatt dertil, og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Vann ble deretter satt til løsningen, og pH ble justert til 2 med 2 N saltsyre. Løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske  
25 laget ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk, og n-heksan ble deretter satt til residuet for å utføre krystallisering. Tittelforbindelsen (2,2 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 2> Syntese av 7-trifluormetylkroman-4-on

30 Forbindelsen (4,7 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 6 ble løst i polyfosforsyre (100 g), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved en ytre temperatur i området på 100 °C til 120 °C i en time. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann og deretter eks-

trahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 10:1). Tittelforbindelsen (4,2 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 3> Syntese av etyl (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)acetat

Tittelforbindelsen (1,36 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (4,2 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 6 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 1> av eksempel 1.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (0,35 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (1,0 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 6 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (108 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 6 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

Følgende forbindelser av eksempel 7 og 8 ble syntetisert ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 5> av eksempel 6.

(EKSEMPEL 7)(E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(isoquinolin-5-yl)acetamid(EKSEMPEL 8)(E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid5 (EKSEMPEL 9)Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-yl)acetamid<Trinn 1> Syntese av metyl 4-trifluormetyl-2-hydroksybenzoat

10 Tionylklorid (11 ml) ble tilsatt dråpevis til metanol (200 ml) under iskjøling. Etter den dråpevise tilsetningen ble 4-trifluormetyl-2-hydroksy-benzosyre (10 g) satt til løsningen, og reaksjonsblandingen ble deretter refluxert i åtte timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsløsemidlet ble destillert fra under redusert trykk, og løsningen ble deretter ekstrahert med dietyler. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat.

15 Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 20:1). Tittelforbindelsen (9,4 g) ble oppnådd som en fargeløs væske.

<Trinn 2> Syntese av metyl 2-(3-(metoksykarbonyl)propanoksy)-4-trifluormetyl benzoat

20 Kaliumkarbonat (7,7 g), kaliumjodid (0,7 g), og metyl 4-brombutyrat (9,25 g) ble satt til en aceton (300 ml) løsning av forbindelsen (9,4 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 9. Reaksjonsblandingen ble refluxert i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsløsemidlet ble destillert fra under redusert trykk, og løsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat.

25 Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 20:1). Tittelforbindelsen (13,1 g) ble oppnådd som en fargeløs væske.

<Trinn 3> Syntese av 8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-on

30 En dimetylsulfoksid (15 ml) løsning av forbindelsen (2,0 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 9 ble tilsatt dråpevis til en dimetylsulfoksid (15 ml) løsning av 60 % natriumhydrid (260 mg) under iskjøling over en periode på en time. Reaksjons-

blandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i to timer. Vann ble satt til løsningen, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble igjen løst i dimetylsulfoksid (5 ml) og vann (1 ml), og løsningen ble refluksert ved 150 °C i 10 timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur og ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble renses ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-hexan:etylacetat = 90:10). Tittelforbindelsen (0,4 g) ble oppnådd som fargeløs olje.

<Trinn 4> Syntese av etyl (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)acetat og etyl (Z)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)acetat

Etyl (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)acetat (170 mg) og etyl (Z)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)acetat (3,2 g) ble oppnådd som henholdsvis fargeløse krystaller og blek gul olje fra forbindelsen (2,8 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 1> av eksempel 1.

<Trinn 5> Syntese av (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (120 mg) ble oppnådd som bleke gul-hvite krystaller fra (E)-isomeren (160 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 6> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioksin-6-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (101 mg) ble oppnådd som bleke gul-hvite krystaller fra forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 9 - ALTERNATIV FREMGANGSMÅTE A) REFERANSEEKSEMPEL<Trinn 1> Syntese av 2-jod-5-trifluormetylphenol

En toluen (200,0 ml) løsning av 3-trifluormetylphenol (16,6 g) ble tilsatt dråpevis til en toluen (300,0 ml) suspensjon av natriumhydrid (7,1 g) under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter, og jod (26,0 g) ble deretter tilsatt dertil. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Deretter ble 3 N saltsyre satt til løsningen slik at løsningens pH ble justert til 2. Løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Den rå tittelforbindelsen (30,8 g) ble oppnådd som blek gul olje.

<Trinn 2> Syntese av 3-(5-metoksykarbonyl-4-penten)oksy-4-jod-trifluormetylbenzen

Kaliumkarbonat (52,8 mg), 6-brom-2-heksensyremetylester (57,5 mg), og 18-kroneter (en katalysatormengde) ble satt til en N,N-dimetylformamid (10,0 ml) løsning av forbindelsen (100,0 mg) fremstilt i <Trinn 1> av Alternativ prosess A i eksempel 9. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Vann ble satt til løsningen, og løsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Den rå tittelforbindelsen (66,0 mg) ble oppnådd som fargeløs olje.

<Trinn 3> Syntese av metyl (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)acetat

Palladiumacetat (3,7 mg), trifenyfosfin (8,6 mg), og sølvkarbonat (45,0 mg) ble satt til en tetrahydrofuran (1,0 ml) løsning av forbindelsen (65,0 mg) fremstilt i <Trinn 2> av Alternativ prosess A i eksempel 9. Reaksjonsblandingen was refluxed i åtte timer under nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandningen ble underkastet celite-filtrering. Vann ble deretter satt til løsningen, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (47,0 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 4> Syntese av (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (7,0 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (47,0 mg) fremstilt i <Trinn 3> av Alternativ prosess A i eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 9 - ALTERNATIV PROSESS B) REFERANSEEKSEMPEL

<Trinn 1> Syntese av 3-(3-cyanopropan)oksy-4-jod-trifluormetylbenzen

Den rå tittelforbindelsen (72,4 g) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (60,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av Alternativ prosess A i eksempel 9 og 4-brombutyronitril (31,5 g) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av Alternativ prosess A i eksempel 9.

<Trinn 2> Syntese av 3-(5-etoksykarbonyl-4-penten)oksy-4-jod-trifluormetylbenzen

Diisobutylaluminumhydrid (en toluenløsning, 341 ml) ble tilsatt dråpevis til en toluen (600,0 ml) løsning av forbindelsen (100,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av Alternativ prosess B i eksempel 9 ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter og ved romtemperatur i en time. Deretter ble 0,5 N svovelsyre (1,4 l) tilsatt dertil, og løsningen ble ekstrahert med heksan. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Således ble et intermediat (aldehyd) oppnådd som en blek gul væske. Etyldietylfosfonoacetat (25,8 g) ble satt til en tetrahydrofuran (1,0 l) løsning av aldehydet. En tetrahydrofuran (200,0 ml) suspensjon av kaliumhydroksid (7,9 g) ble satt til løsningen under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i åtte timer. Vann ble deretter satt til blandingen, og blandingen ble ekstrahert med heksan. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (111,6 g) ble oppnådd som blek gul olje.

(EKSEMPEL 9 - ALTERNATIV PROSESS C) REFERANSEEKSEMPEL<Trinn 1> Syntese av 3-(4-penten)oksy-4-jod-trifluormetylbenzen

Tittelforbindelsen (3,1 g) ble oppnådd som fargeløs olje fra forbindelsen (5,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av Alternativ prosess A i eksempel 9 og 5-brom-1-penten (2,5 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av Alternativ prosess A i eksempel 9.

<Trinn 2> Syntese av 3-(5-metoksykarbonyl-4-penten)oksy-4-jod-trifluormetylbenzen

Tricykloheksylfosfin-1,3-bis-2,4,6-trimetylfenyl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidenbenzylidenruteniumdiklorid (0,18 g) ble satt til en metylenklorid (10,0 ml) løsning av forbindelsen (1,5 g) fremstilt i <Trinn 1> av ALTERNATIV PROSESS C i eksempel 9 og metylakrylat (7,6 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 12 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 80:20). Tittelforbindelsen (1,15 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

Følgende forbindelser av eksempel 10 til 47 ble syntetisert ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

(EKSEMPEL 48) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 3-(3-(trifluormetyl)fenylamino)propionsyre

Vann (150 ml) og akrylsyre (48 g) ble satt til 3-aminobenzotrifluor (75 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i en time. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur. Løsningens pH ble deretter justert til 10 med en 1 N vandig natriumhydroksidløsning. Løsningen ble vasket med dietyleter, og løsningens pH ble deretter justert til 3 med 1 N saltsyre. Løsningen ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 2:1). Tittelforbindelsen (82 g) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

<Trinn 2> Syntese av 7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-on

Tittelforbindelsen (29 g) ble oppnådd som gule krystaller fra forbindelsen (70 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 48 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 6.

5 <Trinn 3> Syntese av 1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-on

Pyridin (0,6 ml) og acetylklorid (0,4 ml) ble satt til en metylenklorid (20 ml) løsning av forbindelsen (1,0 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 48 under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med metylenklorid. Det organiske laget ble serielt vasket med 1 N saltsyre, vann, en 1 N vandig natriumhydroksidløsning, og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Deretter ble n-heksan satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (1,2 g) ble oppnådd som et gult faststoff.

15 <Trinn 4> Syntese av etyl 1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4-(trimetylsilyloksy)-4-acetat

En heksan (0,4 ml) løsning av fosfazenbase-P4-tert-butyl ble satt til en tetrahydrofuran (25 ml) løsning av forbindelsen (1,1 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 48 og etyltrimetylsilylacetat (1,6 ml) ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i tre timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og løsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 2:1). Tittelforbindelsen (530 mg) ble oppnådd som et gult faststoff.

<Trinn 5> Syntese av 1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4-hydroksy-4-eddiksyre

A 1 N vandig natriumhydroksidløsning (2 ml) ble satt til en etanol (7 ml) løsning av forbindelsen (0,7 g) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 48, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i en time. Etanolet ble destillert fra under redusert trykk. Reaksjonsblandingen ble deretter nøytralisert med 1 N saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter

tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Deretter ble n-heksan satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (0,5 g) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

5 <Trinn 6> Syntese av (E)-2-(1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)eddiksyre

Konsentrert svovelsyre (en dråpe) ble satt til en toluen (40 ml) løsning av forbindelsen (0,5 g) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 48, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i 30 minutter. Løsningen ble latt avkjøle. Vann ble deretter satt til løsningen, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vas-  
10 ket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løse- midlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 to 70:30). Tittelforbindelsen (70 mg) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

15 <Trinn 7> Syntese av (E)-2-(1-acetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (29 mg) ble oppnådd som bleke gul-hvite krystaller fra forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 6> av eksempel 48 og 7-aminoquinolin ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

Følgende forbindelser av eksempel 49 til 58 were synthesized by en fremgangsmåte  
20 som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 48, ved anvendelse av et alkylhalid, et acylhalid, et arylhalid, et heteroarylhalid eller lignende.

(EKSEMPEL 59) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(2-hydroksymetyl-1,3-benzotiazolo-5-yl)acetamid

25 Tittelforbindelsen (27 mg) ble oppnådd som et blekt gult faststoff fra forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 og 2-hydroksymetyl-5-amino-1,3-benzotiazol ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

(EKSEMPEL 60) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-((2-hydroksyetyl)fenyl-1-yl)acetamid

5 Tittelforbindelsen (48 mg) ble oppnådd som et hvitt faststoff fra forbindelsen (70 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 og 2-(2-aminofenyl)etylalkohol ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

(EKSEMPEL 61) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(7-okso-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

10 Tittelforbindelsen (102,1 mg) ble oppnådd som et blekt brunt faststoff fra 8-amino-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on (50,6 mg) syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT publikasjon nr. 05/40100 pamflett og forbindelsen (110 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

15 (EKSEMPEL 62)

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

20 Natriumborhydrid (2,5 mg) ble satt til en metanolløsning av forbindelsen (50 mg) oppnådd i eksempel 61 under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt i en time. Vann ble satt til løsningen, og løsningen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Deretter ble n-heksan satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (43,6 mg) ble oppnådd som et grått faststoff.

25 (EKSEMPEL 63 og 64)

Optisk løsning av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

30 Optisk løsning av forbindelsen (140 mg) oppnådd i eksempel 62 ble utført ved preparativ kromatografi (kolonne; CHIRALPAK AD-H fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd., løsemiddel; EtOH:Et<sub>2</sub>NH = 100:0,1). Følgelig ble enantiomerer av tittelforbindelsen oppnådd som en første fraksjon (62 mg, hvitt faststoff, 99,9 % ee,

retensjonstid: 8,9 minutter, eksempel 63) og en andre fraksjon (51 mg, hvitt faststoff, 99,4 % ee, retensjonstid: 14,5 minutter, eksempel 64).

(EKSEMPEL 65) REFERANSEEKSEMPEL

5 Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(trans-6,7-dihydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 1a,2,7,7a-tetrahydronafto[2,3-b]oksiren-3-amin

10 Tittelforbindelsen ble oppnådd ved å tillate N-(1a,2,7,7a-tetrahydronafto[2,3-b]oksiren-3-yl)trifluoracetamid syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry, (1989), 32(6), s. 1217-1230 å reagere med kaliumkarbonat i metanol.

<Trinn 2> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(1a,2,7,7a-tetrahydronafto[2,3-b]oksiren-3-yl)acetamid

15 Tittelforbindelsen ble oppnådd fra forbindelsen fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 og forbindelsen fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 65 ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

<Trinn 3> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(trans-6,7-dihydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

20 Vann (3,0 ml) og konsentrert svovelsyre (en dråpe) ble satt til en tetrahydrofuran (3,0 ml) løsning av forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 65, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i åtte timer. En mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning ble tilsatt dertil, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble 25 destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 70:30 til 30:70). Videre ble dietyleter satt til det rensede produktet for å få produktet til å stivne. Tittelforbindelsen (44 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

(EKSEMPEL 66) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(cis-6,7-dihydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

5 Tittelforbindelsen (54 mg) ble oppnådd fra forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 og 1-amino-cis-6,7-dihydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalene ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 67) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(3-hydroksy-2-okso-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetamid

10 Tittelforbindelsen (25,8 mg) ble oppnådd som et hvitt faststoff ved å utføre en reaksjon ved anvendelse av 5-amino-3-hydroksy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on (25,2 mg) syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT publikasjon nr. 05/044802 pamflett og forbindelsen (50 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 68) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(3-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetamid

15 Tittelforbindelsen (13,9 mg) ble oppnådd som et blekt gult faststoff fra 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ol (9,05 mg) syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT publikasjon nr. 05/044802 pamflett og forbindelsen (10 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 69) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(1-metyl-3-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)acetamid

25 Først ble en 36 % vandig formaldehydløsning (32 µl) og natriumtriacetoksyborohydrid (22,8 mg) satt til en dikloretan (1 ml) løsning av forbindelsen (30 mg) oppnådd i eksempel 68 under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble omrørt under iskjøling i en time og ved romtemperatur i 30 minutter. En mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning ble tilsatt dertil, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert

trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 3:2 to 1:1). Tittelforbindelsen (13,7 mg) ble oppnådd som et blekt gult faststoff.

(EKSEMPEL 70)

- 5 Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

(EKSEMPEL 70 - FREMGANGSMÅTE A)

<Trinn 1> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-7-oksonaftalen-1-yl)acetamid

- 10 Tittelforbindelsen (52,0 mg) ble oppnådd som et grått faststoff ved å utføre en reaksjon ved anvendelse av 8-amino-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on (59,2 mg) syntetisert i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT publikasjon nr. 05/040100 pamflett og forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 6 ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

- 15 <Trinn 2> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (30,3 mg) ble oppnådd som et grått faststoff ved å utføre en reaksjon ved anvendelse av forbindelsen (40 mg) fremstilt i <Trinn 1> av Prosess A i eksempel 70 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i eksempel 62.

- 20 (EKSEMPEL 70 - PROSESS B)

<Trinn 1> Syntese av 7-trifluormetylkroman-4-one

- Difosforpentoksid (2,0 g) ble satt til metansulfonsyre (18,0 g) litt etter litt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Forbindelsen (2,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 6 ble satt til blandingen over en periode på 10 minutter ved en ytre temperatur i området på 70 °C til 80 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter og ble deretter latt avkjøle. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann (100 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (100 ml og 20 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann (15 ml), en halvmettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (15 ml), vann (10 ml), og en mettet saltlake (10 ml). Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved

silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 95:5). Tittelforbindelsen (1,7 g) ble oppnådd som et gult faststoff.

<Trinn 2> Syntese av etyl 7-trifluormetyl-kroman-4-hydroksy-4-acetat

Sink (300 mg) ble suspendert i tetrahydrofuran (4 ml). En toluen (8 ml) løsning av forbindelsen (500 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 70 og etylbromacetat (590 mg) ble tilsatt dråpevis til suspensjonen ved en ytre temperatur på 70 °C. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 30 minutter, og sink (300 mg) og etylbromacetat (590 mg) ble tilsatt dertil. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 30 minutter og latt avkjøle. Deretter ble 1 N saltsyre satt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble separert, og det resulterende vandige laget ble deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble kombinert og vasket med en mettet saltlake. Det resulterende organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Tittelforbindelsen (700 mg) ble oppnådd som brun olje.

<Trinn 3> Syntese av 7-trifluormetyl-kroman-4-hydroksy-4-eddiksyre

Tittelforbindelsen (590 mg) ble oppnådd som et dypt orange amorft produkt fra forbindelsen (700 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 70 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 5> av eksempel 48.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)eddiksyre

Forbindelsen (120 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 70 ble suspendert i toluen (1 ml), og konsentrert svovelsyre (en dråpe) ble tilsatt dertil. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Vann ble satt til blandingen, og den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble kombinert og vasket med en mettet saltlake. Det resulterende organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Produktet ble stivnet med dietyleter og n-heksan, og deretter oppsamlet ved filtrering. Tittelforbindelsen (22 mg) ble oppnådd som et blekt gult pulver.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-7-oksonaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (52,0 mg) ble oppnådd som et grått faststoff fra 8-amino-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on (59,2 mg) syntetisert i henhold til fremgangsmåten be-

skrevet i PCT publikasjon nr. 05/040100 pamflett og forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 4> i Prosess B av eksempel 70 ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9.

5 <Trinn 6> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (30,3 mg) ble oppnådd som et grått faststoff ved å utføre en reaksjon ved anvendelse av forbindelsen (40 mg) fremstilt i <Trinn 5> i Prosess B av eksempel 70 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i eksempel 62.

(EKSEMPELS 71 og 72)

10 Optisk løsning av (E)-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Optisk løsning av forbindelsen (160 mg) oppnådd i eksempel 70 ble utført ved preparativ kromatografi (kolonne; CHIRALPAK AD-H fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd., løsemiddel; EtOH:Et<sub>2</sub>NH = 100:0,1). Følgelig ble enantiomerer av tittelforbindelsen oppnådd som en første fraksjon (69 mg, hvitt faststoff, 99,9 % ee, retensjonstid: 9,9 minutter, eksempel 71) og en andre fraksjon (71 mg, hvitt faststoff, 99,3 % ee, retensjonstid: 17,3 minutter, eksempel 72).

(EKSEMPEL 73) REFERANSEEKSEMPEL

20 Syntese av (E)-2-(1-cyklopentankarbonyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 1-(tert-butoksykarbonyl)-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4-(1H)-on

Di-tert-butyldikarbonat (9,23 g) og N,N-dimetylamino-pyridin (0,20 g) ble satt til en acetonitril (253 ml) løsning av forbindelsen (7,00 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 48, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved en ytre temperatur på 40 °C i 1,5 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat). Tittelforbindelsen (8,73 g) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

<Trinn 2> Syntese av etyl 1-(tert-butoksykarbonyl)-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4-trimetylsilyloksy-4-acetat

Tittelforbindelsen (10,00 g) ble oppnådd som en blek gul væske fra forbindelsen (8,37 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 73 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 4> av eksempel 48.

<Trinn 3> Syntese av 1-(tert-butoksykarbonyl)-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4-hydroksy-4-eddiksyre

Tittelforbindelsen (7,95 g) ble oppnådd som et gult amorft produkt fra forbindelsen (10,00 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 73 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 5> av eksempel 48.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

Et kondenseringsprodukt (1,6 g) ble oppnådd ved anvendelse av forbindelsen (2,00 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 73 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1. Videre ble tittelforbindelsen (647 mg) oppnådd som et gult pulver ved å utføre en reaksjon ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 4> av eksempel 48.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(1-cyklopentankarbonyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

Forbindelsen (20 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 73 ble løst i pyridin (1,2 ml), og N,N-dimetylamino-pyridin ble tilsatt i en catalitisk mengde dertil. Cyklopentankarbonylchlorid (28 µl) ble satt til reaksjonsblandingen ved en ytre temperatur på 80 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i en time. Vann (1 ml) og en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (1 ml) ble satt til reaksjonsblandingen, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat (20 ml). Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografisystem (eluat; n-heksan:etylacetat). Tittelforbindelsen (16,6 mg) ble oppnådd som et blekt gult pulver.

(EKSEMPEL 160)

(E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(indan-1-ol-4-yl)acetamid

(EKSEMPEL 190) REFERANSEEKSEMPEL

5 (E)-2-(8-trifluormetyl-1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av metyl 2-nitro-4-trifluormetylbenzoat

Tionylklorid (19 ml) ble satt til en metanol (150 ml) løsning av 2-nitro-4-trifluormetylbenzosyre (25,0 g), og reaksjonsblandingen ble refluksert i 27 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Vann ble satt til residuet, og løsningen ble ekstrahert med dietyler. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (24,6 g) ble oppnådd som fargeløs olje.

15 <Trinn 2> Syntese av metyl 2-amino-4-trifluormetylbenzoat

Først ble 10 % Pd-C (2,5 g) satt til en metanol (490 ml) løsning av forbindelsen (24,6 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 190, og blandingen ble omrørt i en hydrogenatmosfære ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble underkastet celite-filtrering. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (21,3 g) ble oppnådd som grå-hvite krystaller.

<Trinn 3> Syntese av 4-metyl-N-(2-metoksykarbonyl-5-trifluormetylfenyl)bensensulfonylamid

Tosylklorid (12,4 g) ble satt til en pyridin (40 ml) løsning av forbindelsen (13,0 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 190. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann, 1 N saltsyre, og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Deretter ble n-heksan satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (18,9 g) ble oppnådd som bleke gule krystaller.

<Trinn 4> Syntese av 4-metyl-N,N'-(3-metoksykarbonylpropyl)-(2-metoksykarbonyl-5-trifluormetylfenyl)benzensulfonamid

Forbindelsen (132 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 190 ble satt til en N,N-dimetylformamid (1,2 l) suspensjon av natriumhydrid (15,6 g) under iskjøling, og  
5 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og ved 40 °C i 10 minutter. Metyl-4-brombutyrat (75 g) ble satt til blandingen, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 90°C i to timer. Vann ble satt til reaksjonsblanding, og blandingen ble ekstrahert med dietyler. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble  
10 destillert fra under redusert trykk. Deretter ble n-heksan satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Tittelforbindelsen (99,0 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 5> Syntese av 1-(toluen-4-sulfonyl)-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-on

15 En toluen (500 ml) løsning av forbindelsen (89,0 g) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 190 ble tilsatt dråpevis til en toluen (1,0 l) suspensjon av kalium-tert-butoksid (42,0 g) over en periode på tre timer, og reaksjonsblanding ble deretter omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblanding ble nøytralisert med 1 N saltsyre under iskjøling og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat.  
20 Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk, og et residu ble oppnådd. Dimetylsulfoksid (1,0 l) og vann (35 ml) ble satt til residuet, og blandingen ble omrørt i en argonatmosfære ved 150 °C i 90 minutter. En mettet saltlake (2,5 l) ble satt til blandingen, og blandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske  
25 laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 to 75:25). Tittelforbindelsen (50,0 g) ble oppnådd som brun-hvite krystaller.

<Trinn 6> Syntese av 8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-on

30 Polyfosforsyre (60 g) ble satt til forbindelsen (5,9 g) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 190, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 80°C i 30 minutter. Reaksjonsblanding ble helt i vann (2,5 l), og løsningen ble ekstrahert med dietyler. Det organiske laget ble serielt vasket med vann, en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt na-

triumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 50:50). Tittelforbindelsen (3,0 g) ble oppnådd som grønn-hvite krystaller.

5 <Trinn 7> Syntese av 1-pentanoyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]azepin-5-on

Tittelforbindelsen (280 mg) ble oppnådd som blek gul olje fra forbindelsen (200 mg) fremstilt i <Trinn 6> av eksempel 190 og valeroylchlorid (0,12 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 48.

10 <Trinn 8> Syntese av etyl (E)-2-(1-pentanoyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)acetat

Tittelforbindelsen (47 mg) ble oppnådd som fargeløs olje fra forbindelsen (280 mg) fremstilt i <Trinn 7> av eksempel 190 og etyl difenylfosfonoacetat (570 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 4> av eksempel 9.

15 <Trinn 9> Syntese av (E)-2-(1-pentanoyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (74 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (134 mg) fremstilt i <Trinn 8> av eksempel 190 og litiumhydroksid (22 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 5> av eksempel 9.

20 <Trinn 10> Syntese av (E)-2-(1-pentanoyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(7-okso-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (20,0 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (37,3 mg) fremstilt i <Trinn 9> av eksempel 190 og 7-okso-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylamin (17,5 mg) ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

25 <Trinn 11> Syntese av (E)-2-(1-pentanoyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (8,0 mg) ble oppnådd som et fargeløst amorft produkt fra forbindelsen (20,0 mg) fremstilt i <Trinn 10> av eksempel 190 og natriumborohydrid (1,0 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i eksempel 62.

(EKSEMPEL 191) REFERANSEEKSEMPEL(E)-2-(8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

5 <Trinn 1> Syntese av etyl (E)-2-(8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)acetat

Tittelforbindelsen (1,0 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (4,0 g) fremstilt i <Trinn 6> av eksempel 190 og etyldifenylfosfonoacetat (5,9 g) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 4> av eksempel 9.

10 <Trinn 2> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (820 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (1,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 191 og litiumhydroksid (210 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 5> av eksempel 9.

15 <Trinn 3> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (200 mg) ble oppnådd som gul-hvite krystaller fra forbindelsen (220 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 191 og 7-aminoquinolin (130 mg) ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 198) REFERANSEEKSEMPEL

20 (E)-2-(1-metyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(7-hydroksynaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av (E)-2-(1-metyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)eddiksyre

25 Tittelforbindelsen (360,0 mg) ble oppnådd som gule krystaller fra (E)-2-(8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)eddiksyre (400 mg) og en 37 % vandig formalinløsning (88,5 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i eksempel 196.

<Trinn 2> Syntese av (E)-2-(1-metyl-8-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzo[b]azepin-5-yliden)-N-(7-hydroksynaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (57,0 mg) ble oppnådd som gul-hvite krystaller fra forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 198 og 7-hydroksy-1-naftylamine (95,0 mg) ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

5 <Trinn 2> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(7-tert-butyldimetylsilyloksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Først ble tert-butyldimetylsilylchlorid (800,0 mg), imidazol (360,0 mg), og N,N-dimetylaminopyridin (25,8 mg) satt til en N,N-dimetylformamid (17,0 ml) løsning av forbindelsen (850 mg) av eksempel 106. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved  
10 romtemperatur i en time. Vann ble satt til løsningen, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (700,0 mg) ble oppnådd  
15 som et gult amorft produkt.

<Trinn 3> Syntese av (E)-2-(1-(3-klor-5-hydroksymetyl-pyridin-2-yl)-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(7-tert-butyldimetylsilyloksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

En forbindelse (55,8 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 247, palladiumacetat (8,7 mg), cesiumkarbonat (130,0 mg), og 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP) (36,2 mg) ble satt til en toluen (2,0 ml) løsning av forbindelsen (100,0 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 200, og reaksjonsblandingen ble refluksert i  
20 to timer. Reaksjonsblandingen ble underkastet celite-filtrering. Løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 50:50). Tittelforbindelsen  
25 (69,0 mg) ble oppnådd som et blekt gult amorft produkt.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(1-(3-klor-5-hydroksymetyl-pyridin-2-yl)-7-trifluormetyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

30 En 4 N hydrogenklorid-etylacetatløsning (1,0 ml) ble satt til en etylacetat (3,0 ml) løsning av forbindelsen (60,0 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 200, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur. Metanol (0,5 ml) ble tilsatt dertil, og reaksjonsblandingen ble nøytralisert med en mett vandig natriumhydrogen-

karbonatløsning. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettete saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 0:100). Tittelforbindelsen (33,0 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller.

(EKSEMPEL 217) REFERANSEEKSEMPEL

(E)-2-(7-trifluormetyl-3,3-difluorkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydroaftalen-1-yl)acetamid

10 <Trinn 1> Syntese av 7-trifluormetyl-3,3-difluorkroman-4-on

Manganbromid (9,9 g) ble satt til kalium bis(trimetylsilyl)amid (69,0 ml, 0,5 M toluenløsning) ved -78 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 15 minutter. En tetrahydrofuran (120 ml) løsning av forbindelsen (2,49 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 6 ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble ytterligere omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter. Deretter ble N-fluorbenzensulfonimid (14,5 g) tilsatt dertil, og temperaturen av reaksjonsblandingen ble økt til 0 °C over en periode på fire timer. Reaksjonsblandingen ble deretter nøytralisert med 1 N saltsyre og ekstrahert med dietyleter. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettete saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (1,0 g) ble oppnådd som blek gul olje.

<Trinn 2> Syntese av etyl (E)-2-(7-trifluormetyl-3,3-difluorkroman-4-yliden)acetat

25 Tittelforbindelsen (348 mg) ble oppnådd som blek gul olje fra forbindelsen (1,0 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 217 og trietylfosfonoacetat (1,7 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 1> av eksempel 1.

<Trinn 3> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-3,3-difluorkroman-4-yliden)eddiksyre

30 Tittelforbindelsen (174 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (330 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 217 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-3,3-difluorkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (67,7 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (30,0 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 217 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (41,6 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 235) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[c]isooksepin-5(1H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

10 <Trinn 1> Syntese av 4-trifluormetyl-tert-butyلفenyl carbamate

Først ble di-tert-butyldikarbamat (30 ml) satt til en tetrahydrofuran (50 ml) løsning av 4-trifluormetylaniline (10 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter refluksert i 10 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Vann ble satt til residuet for å stivne det resulterende produktet. Produktet ble deretter vasket med heksan.

15 Tittelforbindelsen (18,7 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 2> Syntese av 4-trifluormetyl-2-(tert-butoksykarbonylamino)benzosyre

Tetrametyletyldiamin (32 ml) og n-butyllitium (131 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (190 ml) løsning av forbindelsen (18,5 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 235 ved -78 °C. Reaksjonsblandingsens temperatur ble økt til -30 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i fem timer. Reaksjonsblandingsens temperatur ble igjen redusert til -78 °C, og tørris (32 g) ble tilsatt dertil. Reaksjonsblandingsens temperatur ble økt til romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med 1 N saltsyre og ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mett

20 saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:metanol = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (18,7 g) ble oppnådd som et hvitt faststoff.

<Trinn 3> Syntese av 4-trifluormetylantranilinsyre

30 Først ble 1 N saltsyre (60 ml) satt til en etanol (230 ml) løsning av forbindelsen (26,0 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 235, og reaksjonsblandingen ble refluksert i tre timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med 1 N vandig natrium-

hydroksidløsning og ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (13,2 g) ble oppnådd som gule krystaller.

5 <Trinn 4> Syntese av 2-jod-5-trifluormetylbenzosyre

Natriumhypokloritt (5,25 g) løst i vann (12 ml) ble tilsatt dråpevis til en suspensjon fremstilt ved å suspendere forbindelsen (13,0 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 235 i konsentrert saltsyre (15 ml) og vann (80 ml) under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter og deretter satt til  
10 en vandig løsning fremstilt ved å løse kaliumjodid (21 g) i vann (30 ml) og konsentrert svovelsyre (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i to timer. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med en mettet vandig natriumsulfittløsning og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under re-  
15 dusert trykk. Tittelforbindelsen (19,1 g) ble oppnådd som gule krystaller.

<Trinn 5> Syntese av 2-jod-5-(trifluormetyl)fenylmetanol

En boran-tetrahydrofuranløsning (120 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (50 ml) løsning av forbindelsen (17,2 g) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 235 under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i tre timer.  
20 Vann (200 ml) ble satt til reaksjonsblandingen, og løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (16,0 g) ble oppnådd som gule krystaller.

25 <Trinn 6> Syntese av 2-brommetyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Fosfortribromid (5 ml) ble satt til en dietyleter (130 ml) løsning av forbindelsen (16,0 g) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 235 under iskjøling, og løsningen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Vann (200 ml) ble satt til løsningen, og løsningen ble deretter ekstrahert med dietyleter. Det organiske laget ble serielt  
30 vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og en mettet saltlake, og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Tittelforbindelsen (16,0 g) ble oppnådd som gule krystaller.

<Trinn 7> Syntese av 2-(3-butenoksy)metyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Natriumhydrid (2,3 g) ble satt til en tetrahydrofuran (200 ml) løsning av 3-buten-1-ol (5,2 ml) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble deretter omrørt at den samme temperaturen i 30 minutter. Forbindelsen (14,8 g) fremstilt i <Trinn 6> av eksempel 235 og tetra-n-butylammoniumjodid (1,5 g) ble tilsatt dertil, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 95:5). Tittelforbindelsen (13,9 g) ble oppnådd som gul olje.

<Trinn 8> Syntese av 2-(4-(1,1-dimetyletyloksykarbonyl)-3-butenoksy)metyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Tittelforbindelsen (11,9 g) ble oppnådd som gul olje fra forbindelsen (12,8 g) fremstilt i <Trinn 7> av eksempel 235 og tert-butylakrylat (53 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av ALTERNATIV PROSESS C i eksempel 9.

<Trinn 9> Syntese av tert-butyl (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c]isooksepin-5-yliden)acetat

Palladiumacetat (1,74 g), trifenylfosfin (4,1 g), og sølvkarbonat (7,1 g) ble satt til en tetrahydrofuran (130 ml) løsning av forbindelsen (11,8 g) fremstilt i <Trinn 8> av eksempel 235. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i fire timer. Reaksjonsblandingen ble underkastet celitefiltrering, og løsemidlet ble deretter destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 95:5). Tittelforbindelsen (7,6 g) ble oppnådd som gul olje.

<Trinn 10> Syntese av (E)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-1H-benzo[c]isooksepin-5-yliden)eddiksyre

Forbindelsen (7,5 g) fremstilt i <Trinn 9> av eksempel 235 ble løst i maursyre (100 ml), og løsningen ble omrørt i to timer. Vann (300 ml) ble satt til reaksjonsblandingen. Presipitatet ble samlet ved filtrering og ble deretter tørket under redusert trykk. Tittelforbindelsen (5,5 g) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 11> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[c]isooksepin-5(1H)-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (3,0 g) ble oppnådd som bleke rosa krystaller fra forbindelsen (3,0 g) fremstilt i <Trinn 10> av eksempel 235 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (1,8 g) ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 237) REFERANSEEKSEMPEL

(E)-2-(7-trifluormetyl-isokroman-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

10 <Trinn 1> Syntese av 2-(3-propenoksy)metyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Natriumhydrid (100 mg) ble satt til en tetrahydrofuran (20,0 ml) løsning av forbindelsen (500 mg) fremstilt i <Trinn 6> av eksempel 235, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Allylbromid (0,2 ml) og tetra-n-butylammoniumjodid (62 mg) ble tilsatt dertil, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40°C i to timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 95:5). Tittelforbindelsen (430 mg) ble oppnådd som fargeløs olje.

<Trinn 2> Syntese av 2-(4-metoksykarbonyl-3-propenoksy)metyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Tittelforbindelsen (280 mg) ble oppnådd som fargeløs olje fra forbindelsen (350 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 237 og metylakrylat (1,9 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av ALTERNATIV PROSESS C i eksempel 9.

<Trinn 3> Syntese av 2-(4-hydrokseykarbonyl-3-propenoksy)metyl-1-jod-4-trifluormetylbenzen

Tittelforbindelsen (253 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (280 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 237 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 4> Syntese av (E)-(7-trifluormetyl-isokroman-4-yliden)eddiksyre

Den rå tittelforbindelsen (270 mg) ble oppnådd som et grønt faststoff fra forbindelsen (240 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 237 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 9> av eksempel 235.

5 <Trinn 5> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-isokroman-4-yliden)-N-(7-hydrokso-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (35 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra den rå forbindelsen (120 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 237 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (77,6 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i  
10 <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 238) REFERANSEEKSEMPEL

(E)-2-(7-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-yliden)-N-(7-hydrokso-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 2-klor-3-jod-6-trifluormetylpyridin

15 En heksanløsning av n-butyl litium (3,8 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (10 ml) løsning av 2,2,6,6-tetrametylpyrrolidin (0,93 ml) ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i 30 minutter. En tetrahydrofuran (5 ml) løsning av 2-klor-6-trifluormetylpyridin (1,0 g) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen, og løsningen ble ytterligere omrørt ved -78 °C i 30 minutter. En tetrahydro-  
20 furan (5 ml) løsning av jod (1,54 g) ble satt til løsningen, og løsningens temperatur ble økt til romtemperatur. En vandig natriumsulfittløsning ble satt til løsningen, og løsningen ble ekstrahert med dietyleter. Det organiske laget ble serielt vasket med en vandig natriumsulfittløsning, en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og en mett  
25 et saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 95:5). Tittelforbindelsen (750 mg) ble oppnådd som blek gul olje.

<Trinn 2> Syntese av 2-(3-butenoksy)-3-jod-6-trifluormetylpyridin

Tittelforbindelsen (220 mg) ble oppnådd som blek gul olje fra forbindelsen (300  
30 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 238 og 3-buten-1-ol (0,13 ml) ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 7> av eksempel 235.

<Trinn 3> Syntese av 2-(4-(1,1-dimetyletyloksykarbonyl)-3-butenoksy)-3-jod-6-trifluormetylpyridin

Tittelforbindelsen (390 mg) ble oppnådd som blek gul olje fra forbindelsen (220 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 238 og tert-butylakrylat (1,9 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av ALTERNATIV PROSESS C i eksempel 9.

<Trinn 4> Syntese av 5-(3-jod-6-trifluormetylpyridin-2-yl)-oksy-2-pentensyre

Tittelforbindelsen (110 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (280 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 238 ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 10> av eksempel 235.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (7 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (110 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 238 ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 9> av eksempel 235.

<Trinn 6> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (6 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (7 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 238 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (7 mg) ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 239) REFERANSEEKSEMPEL

Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydrooksepino[2,3-b]pyridin-5-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 2-(4-pentenoksy)-3-jod-6-trifluormetylpyridin

Tittelforbindelsen (700 mg) ble oppnådd som blek gul olje fra forbindelsen (1,2 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 238 og 4-penten-1-ol (0,5 g) ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 7> av eksempel 235.

<Trinn 2> Syntese av 2-((1,1-dimetyletyloksykarbonyl)-3-butenoksy)-3-jod-6-trifluormetylpyridin

Tittelforbindelsen (680 mg) ble oppnådd som fargeløs olje fra forbindelsen (700 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 239 og metylakrylat (3,5 ml) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av ALTERNATIV PROSESS C i eksempel 9.

<Trinn 3> Syntese av metyl (E)-2-(8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydrooksepino[2,3-b]pyridin-5-yliden)acetat

Tittelforbindelsen (37 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (100 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 239 ved en fremgangsmåte som er den samme eller lik fremgangsmåten anvendt i <Trinn 9> av eksempel 235.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydrooksepino[2,3-b]pyridin-5-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (30,0 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (35,0 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 239 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(8-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydrooksepino[2,3-b]pyridin-5-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (23,0 mg) ble oppnådd som bleke brune krystaller fra forbindelsen (30,0 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 239 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 240) REFERANSEEKSEMPEL

(Z)-2-(6-trifluormetyl-3,3-dimetyl-4-oksa-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av 2-hydroksy-4-trifluormetyl-benzamid

(2,7 ml) og N,N-dimetylformamid (0,1 ml) ble satt til en toluen (50,0 ml) løsning av 4-trifluormetylsalisylsyre (5,0 g), og reaksjonsblandingen ble refluksert i 30 minutter. reaksjonsblandingen ble avkjølt. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt dråpevis til vandig ammoniakk (50,0 ml) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble

omrørt ved den samme temperaturen i 10 minutter. Reaksjonsblandingens pH ble justert til 3 med konsentrert saltsyre, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 50:50). Tittelforbindelsen (1,84 g) ble oppnådd som bleke beige krystaller.

<Trinn 2> Syntese av 2,2-dimetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoksazin-4-on

2,2-dimetoksypropan (4,3 ml) og konsentrert svovelsyre (0,4 ml) ble satt til en kloroform (20,0 ml) løsning av forbindelsen (1,78 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 240, og reaksjonsblandingen ble refluksert i åtte timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 50:50). Tittelforbindelsen (1,12 g) ble oppnådd som bleke gule krystaller.

<Trinn 3> Syntese av 2,2-dimetyl-7-trifluormetyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoksazin-4-tion

Lawessons reagens (1,17 g) ble satt til en toluen (58,0 ml) løsning av forbindelsen (1,15 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 240, og reaksjonsblandingen ble refluksert i en time. Reaksjonsblandingen ble latt avkjøle og ble deretter rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 90:10 til 88:12). Tittelforbindelsen (1,42 g) ble oppnådd som gule krystaller.

<Trinn 4> Syntese av 2-brom-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronafty)acetamid

Tittelforbindelsen (590 mg) ble oppnådd som bleke purpurrøde krystaller fra 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (500 mg) og bromeddiksyre (470 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

<Trinn 5> Syntese av 2-(2,2-dimetyl-7-trifluormetyl-2H-1,3-benzoksazin-4-yltio)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)acetamid

En 1,4-dioksan (10,0 ml) løsnning av forbindelsen (150 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 240 og forbindelsen (240 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 240 ble 5 omrørt ved romtemperatur i 15 timer og deretter refluksert i tre timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 67:33 til 0:100). Tittelforbindelsen (37,0 mg) ble oppnådd som et purpurrødt amorft produkt.

<Trinn 6> Syntese av (Z)-2-(6-trifluormetyl-3,3-dimetyl-4-oksa-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

N,N-diisopropyletylamin (2,0 ml) og trifenylfosfin (96,0 mg) ble satt til forbindelsen (34,0 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 240, og reaksjonsblandingen ble refluksert i 20 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved preparativ kromatografi (løsemiddelsystem; n-heksan:etylacetat = 15 50:50). Tittelforbindelsen (1,1 mg) ble oppnådd som et fargeløst amorft produkt.

<Trinn 7> Syntese av 2,2-dimetyl-7-trifluormetyl-4-(etoksykarbonylmetyltio)-2H-1,3-benzoksazin

En toluen (10,0 ml) løsnning av forbindelsen (500,0 mg) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 240 og etylbromacetat (0,64 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 20 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (540,0 mg) ble oppnådd som gul olje.

<Trinn 8> Syntese av etyl (Z)-2-(6-trifluormetyl-3,3-dimetyl-4-oksa-3,4-dihydro-(2H)-isoquinolin-1-yliden)acetat

N,N-diisopropyletylamin (3,6 ml) og trifenylfosfin (1,36 g) ble satt til forbindelsen (360,0 mg) fremstilt i <Trinn 7> av eksempel 240, og reaksjonsblandingen ble refluksert i tre timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved preparativ kromatografi (løsemiddelsystem; n-heksan:etylacetat = 25 88:12). Tittelforbindelsen (190,0 mg) ble oppnådd som et blekt beige faststoff.

(EKSEMPEL 241-A) REFERANSEEKSEMPEL(E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid<Trinn 1> Syntese av 2-hydroksy-4-trifluormetyl-acetofenon

5 Metylittium (1,0 M dietyleterløsning, 98,0 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (60,0 ml) løsning av 4-trifluormetylsalisylsyre (6,0 g) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer. Trimetylsilylchlorid (37,0 ml) og 1 N saltsyre (100 ml) ble satt til reaksjonsblandingen under iskjøling. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med  
10 vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 95:5). Tittelforbindelsen (5,86 g) ble oppnådd som blek gul olje.

<Trinn 2> Syntese av 7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-on

15 Aceton (3,3 ml) og pyrrolidin (3,7 ml) ble satt til en metanol (140,0 ml) løsning av forbindelsen (5,71 g) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 241-A, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. En 10 % vandig sitronsyreløsning (50,0 ml) og vann (50,0 ml) ble satt til residuet, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det  
20 organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Den rå tittelforbindelsen (6,27 g) ble oppnådd som orange olje.

<Trinn 3> Syntese av 4-hydroksy-4-vinyl-7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman

25 Vinylmagnesiumklorid (38,0 ml) ble satt til en tetrahydrofuran (120,0 ml) løsning av den rå forbindelsen (6,14 g) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 241-A under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i fem timer. Vann ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mettet saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra  
30 under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (2,35 g) ble oppnådd som gul olje.

<Trinn 4> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)aldehyd

Pyridindikromat (5,22 g) ble satt til en diklormetan (35,0 ml) løsning av forbindelsen (1,89 g) fremstilt i <Trinn 3> av eksempel 241-A og molekylsil 4A (10,0 g) under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer. Dietyleter ble satt til reaksjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble underkastet celitfiltrering. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagel kolonnekromatografi (eluat; n-heksan:etylacetat = 100:0 til 90:10). Tittelforbindelsen (440 mg) ble oppnådd som gul olje.

<Trinn 5> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)eddiksyre

Natriumhydrogenfosfat (180 mg), 2-metyl-2-buten (0,63 ml), og vann (2,0 ml) ble satt til en tert-butanol (8,0 ml) løsning av forbindelsen (400 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 241-A. Natriumhypokloritt (400 mg) ble satt til reaksjonsblandingen under iskjøling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved den samme temperaturen i to timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med 1 N saltsyre og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble serielt vasket med vann og en mett saltlake og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsemidlet ble destillert fra under redusert trykk. Den rå tittelforbindelsen (477 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller.

<Trinn 6> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksey-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

Tittelforbindelsen (42,0 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (100,0 mg) fremstilt i <Trinn 5> av eksempel 241-A og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (57,0 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 241 - PROSESS B) REFERANSEEKSEMPEL

<Trinn 1> Syntese av etyl 7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-hydroksey-4-acetat

Tittelforbindelsen (180,0 mg) ble oppnådd som gul olje fra forbindelsen (200,0 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 241-A ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 70.

<Trinn 2> Syntese av 7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-hydroksy-4-eddiksyre

Tittelforbindelsen (154,5 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (180,0 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 241-Prosess B ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 5> av eksempel 48.

5 <Trinn 3> Syntese av (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)eddiksyre

Tittelforbindelsen (115,0 mg) ble oppnådd som bleke gule krystaller fra forbindelsen (140,0 mg) fremstilt i <Trinn 2> av eksempel 241-Prosess B ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 4> av eksempel 70.

(EKSEMPEL 247) REFERANSEEKSEMPEL

10 (Z)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

<Trinn 1> Syntese av (Z)-(8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)eddiksyre

15 Tittelforbindelsen (83,5 mg) ble oppnådd som bleke beige krystaller fra the (Z)-isomer (100,0 mg) fremstilt i <Trinn 4> av eksempel 9 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 2> av eksempel 1.

<Trinn 2> Syntese av (Z)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-(quinolin-7-yl)acetamid

20 Tittelforbindelsen (30,0 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra forbindelsen (114 mg) fremstilt i <Trinn 1> av eksempel 247 ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

(EKSEMPEL 248)

Syntese av (E)-2-(7-fluor-8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid

25 Tittelforbindelsen (96,8 mg) ble oppnådd som fargeløse krystaller fra (E)-(7-fluor-8-trifluormetyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oksepin-5-yliden)eddiksyre (100,0 mg) oppnådd ved en fremgangsmåte lik fremgangsmåten anvendt i eksempel 9 og 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftol (56,2 mg) ved den samme fremgangsmåten som den anvendt i <Trinn 3> av eksempel 1.

Strukturene av forbindelsen syntetisert i eksempel 1 til 255 er vist i tabell 2. Dataene av væskekromatografi-massespektrometri (LC-MS) av disse eksemplene er vist i tabell 3. NMR-dataene av typiske forbindelser er vist i tabell 4 (300 MHz: ikke noe merke, 270 MHz: merket med \*). Strukturene av intermediatforbindelsene er vist i tabell 5. NMR-dataene av disse intermediatforbindelsene er vist i tabell 6 (300 MHz: ikke noe merke, 270 MHz: merket med \*).

【Tabell 9】Tabell 1

Eksem- pel	A2- VERDI	Eksem- pel	A2- VERDI	Eksem- pel	A2- VERDI	Eksem- pel	A2- VERDI	Eksem- pel	A2- VERDI
1	B	4 4	B	8 7	A	1 3 6	A	2 0 9	A
2	B	4 5	B	8 8	A	1 3 7	A	2 1 0	A
3	A	4 6	B	8 9	A	1 3 8	A	2 1 1	A
4	A	4 7	B	9 0	A	1 4 2	A	2 1 2	A
5	A	4 8	A	9 1	A	1 4 3	B	2 1 3	A
6	A	4 9	B	9 2	A	1 4 4	A	2 1 4	A
7	A	5 0	A	9 3	A	1 4 9	A	2 1 5	A
8	A	5 1	A	9 4	A	1 5 0	A	2 1 6	A
9	A	5 2	A	9 5	A	1 5 1	A	2 1 8	A
10	A	5 3	A	9 6	A	1 5 2	A	2 1 9	A
11	A	5 4	A	9 7	A	1 5 7	A	2 2 0	A
12	A	5 5	A	9 8	A	1 6 0	A	2 2 1	A
13	A	5 6	A	9 9	A	1 6 1	B	2 2 4	B
14	A	5 7	A	1 0 0	A	1 6 3	A	2 2 6	A
15	B	5 8	A	1 0 1	A	1 6 4	A	2 2 7	A
16	A	5 9	A	1 0 2	A	1 6 5	A	2 2 9	B
17	A	6 0	A	1 0 5	A	1 6 6	A	2 3 1	B
18	A	6 1	A	1 0 6	A	1 6 7	A	2 3 3	A
19	A	6 2	A	1 0 7	A	1 6 9	A	2 3 4	A
20	B	6 3	A	1 0 8	A	1 7 4	A	2 3 5	A
21	B	6 4	A	1 0 9	A	1 7 5	A	2 3 6	A
22	B	6 5	A	1 1 0	A	1 7 6	B	2 3 7	A
23	A	6 6	A	1 1 1	A	1 7 8	A	2 3 8	A
24	A	6 7	A	1 1 2	B	1 7 9	A	2 3 9	A
25	B	6 8	A	1 1 3	A	1 8 3	A	2 4 0	A
26	B	6 9	A	1 1 4	A	1 8 4	A	2 4 1	A
27	B	7 0	A	1 1 5	A	1 8 5	A	2 4 2	A
28	B	7 1	A	1 1 6	A	1 9 0	A	2 4 3	A
29	B	7 2	A	1 1 7	A	1 9 1	A	2 4 4	A
30	B	7 3	A	1 1 8	A	1 9 2	A	2 4 5	A
31	B	7 4	A	1 1 9	A	1 9 3	A	2 4 6	A
32	B	7 5	A	1 2 0	A	1 9 4	B	2 4 7	A
33	B	7 6	A	1 2 1	A	1 9 5	B	2 4 8	A

64

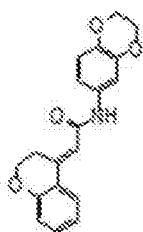
34	B	77	A	122	A	196	A	251	A
35	B	78	A	125	A	197	A	252	A
36	B	79	A	126	A	198	A	253	A
37	B	80	A	127	A	199	A	254	A
38	B	81	A	128	A	200	A		
39	B	82	A	129	B	202	A		
40	B	83	A	130	A	204	A		
41	B	84	A	133	A	206	A		
42	B	85	A	134	A	207	A		
43	B	86	A	135	A	208	A		

5

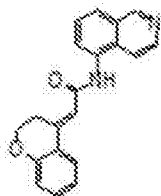
10

15

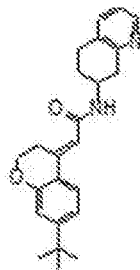
【 0 2 4 4 】

【Tabell 1 0】Tabell 2 – 1

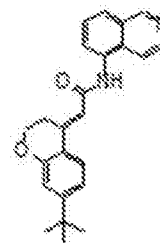
EKSEMPEL 1



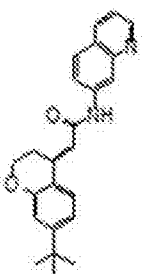
EKSEMPEL 2



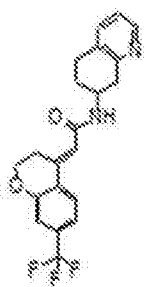
EKSEMPEL 3



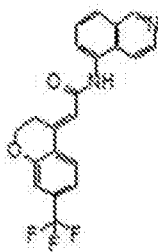
EKSEMPEL 4



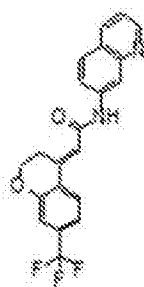
EKSEMPEL 5



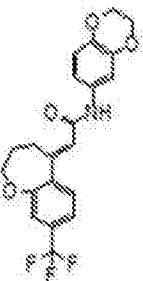
EKSEMPEL 6



EKSEMPEL 7

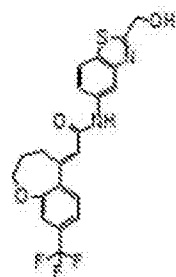


EKSEMPEL 8

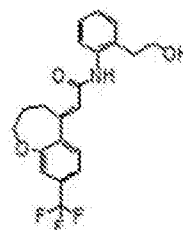


EKSEMPEL 9

【0247】  
【Tabell 13】  
Tabell 2-4

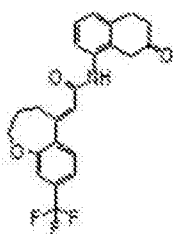


EKSEMPEL 59

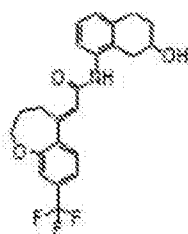


EKSEMPEL 60

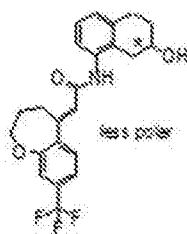
5



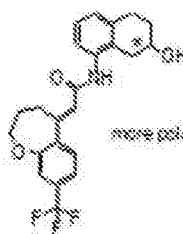
EKSEMPEL 61



EKSEMPEL 62



EKSEMPEL 63



EKSEMPEL 64

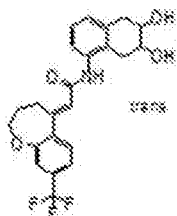
10

15

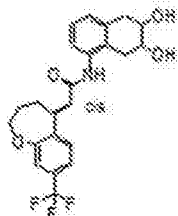
【 0 2 4 8 】

【Tabell 1 4】

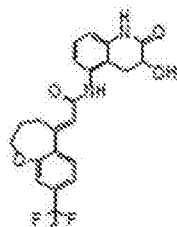
Tabell 2 – 5



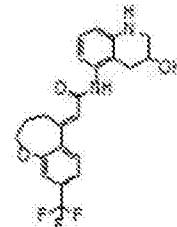
EKSEMPEL 65



EKSEMPEL 66

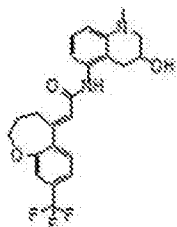


EKSEMPEL 67

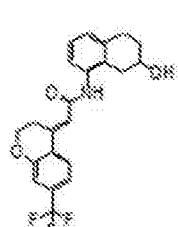


EKSEMPEL 68

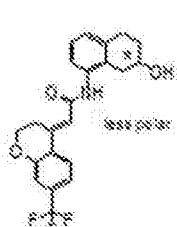
5



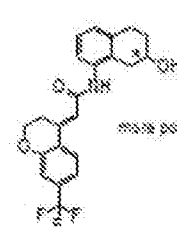
EKSEMPEL 69



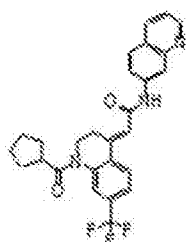
EKSEMPEL 70



EKSEMPEL 71



EKSEMPEL 72



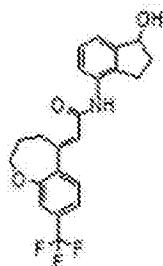
EKSEMPEL 73

【0253】

【Tabell 19】

Tabell 2-10

5

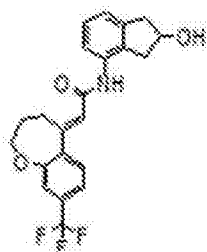


EXEMPEL 100

【 0 2 5 4 】

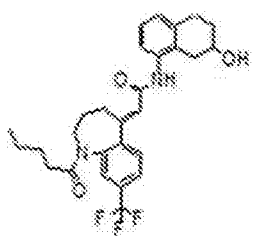
【Tabell 2 0】

Tabell 2 – 1 1

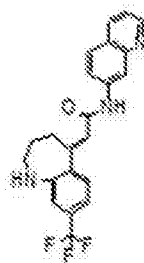


**EXEMPEL 169**

【 0 2 5 5 】  
【 Tabell 2 1 】  
Tabell 2 - 1 2

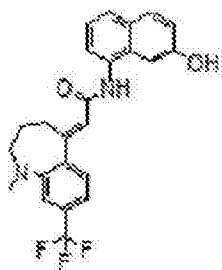


EKSEMPEL 190



EKSEMPEL 191

【0 2 5 6】  
【Tabell 2 2】  
Tabell 2 - 1 3



5

**EXEMPEL 198**

10

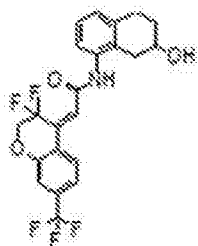
15

20

【0 2 5 7】

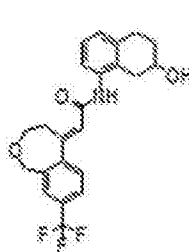
【Tabell 2 3】

Tabell 2 – 1 4

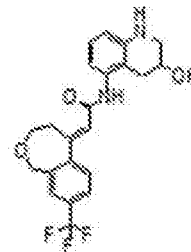


**EKSEMPEL 217**

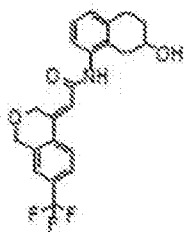
【0258】  
【Tabell 24】  
Tabell 2-15



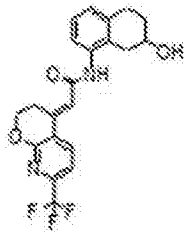
EKSEMPEL 235



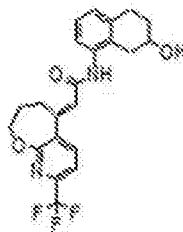
EKSEMPEL 236



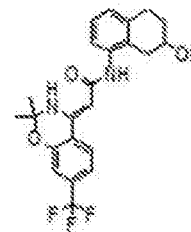
EKSEMPEL 237



EKSEMPEL 238



EKSEMPEL 239

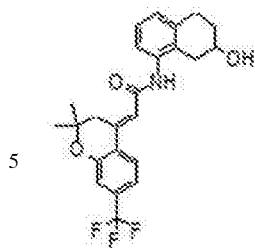


EKSEMPEL 240

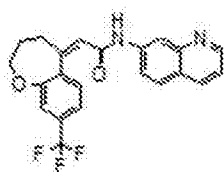
【0259】

【Tabell 25】

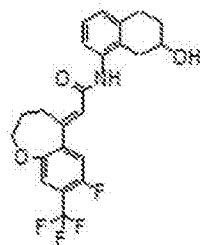
Tabell 2-16



EKSEMPEL 241



EKSEMPEL 247



EKSEMPEL 248

【0260】

【Tabell 26】

Tabell 3-1

EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS- TID(MIN)	EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS- TID(MIN)
1 <sup>A</sup>	324	7,52	44 <sup>B</sup>	390	4,77
2 <sup>A</sup>	317	5,22	45 <sup>B</sup>	419	5,47
3 <sup>A</sup>	377	5,42	46 <sup>B</sup>	352(M-55)	5,31
4 <sup>A</sup>	373	7,89	47 <sup>B</sup>	431	6,22
5 <sup>A</sup>	373	7,49	48 <sup>A</sup>	426	5,40
6 <sup>A</sup>	389	4,84	49 <sup>A</sup>	388	4,26
7 <sup>A</sup>	385	7,21	50 <sup>A</sup>	468	7,35
8 <sup>A</sup>	385	6,94	51 <sup>A</sup>	482	7,71
9 <sup>B</sup>	406	5,51	52 <sup>A</sup>	494	8,00
10 <sup>A</sup>	403	5,16	53 <sup>A</sup>	496	5,77
11 <sup>A</sup>	399	7,68	54 <sup>A</sup>	488	6,94
12 <sup>B</sup>	400	5,03	55 <sup>A</sup>	489	5,38
13 <sup>A</sup>	399	7,38	56 <sup>A</sup>	498	7,44
14 <sup>B</sup>	404	6,50	57 <sup>A</sup>	494	9,11
15 <sup>B</sup>	416	6,26	58 <sup>A</sup>	461	5,92
16 <sup>B</sup>	378	5,65	59 <sup>B</sup>	435	4,77
17 <sup>B</sup>	417	6,05	60 <sup>B</sup>	392	5,02
18 <sup>B</sup>	414	5,25	61 <sup>B</sup>	416	5,17
19 <sup>B</sup>	419	5,45	62 <sup>B</sup>	418	4,87
20 <sup>A</sup>	434	8,47	63 <sup>B</sup>	418	4,87
21 <sup>B</sup>	430	5,59	64 <sup>B</sup>	418	4,89
22 <sup>B</sup>	441	5,85	65 <sup>A</sup>	434	7,17
23 <sup>B</sup>	416	5,63	66 <sup>A</sup>	434	7,00
24 <sup>B</sup>	404	5,21	67 <sup>A</sup>	433	4,36
25 <sup>B</sup>	461	4,86	68 <sup>A</sup>	419	4,50
26 <sup>A</sup>	497	9,00	69 <sup>B</sup>	433	4,88
27 <sup>B</sup>	509	5,69	70 <sup>A</sup>	404	7,88
28 <sup>A</sup>	476	9,88	71	404	4,73
29 <sup>A</sup>	439	7,50	72	404	4,73
30 <sup>B</sup>	377	4,60	73 <sup>A</sup>	480	4,77
31 <sup>B</sup>	439	5,53	74 <sup>B</sup>	483	8,67

3 2 <sup>B</sup>	4 2 0	5,2 7	7 5 <sup>B</sup>	4 6 6	4,4 6
3 3 <sup>B</sup>	4 3 4	5,4 3	7 6 <sup>B</sup>	4 8 2	4,8 4
3 4 <sup>B</sup>	4 2 0	5,5 7	7 7 <sup>B</sup>	4 6 8	4,5 6
3 5 <sup>B</sup>	4 0 4	5,3 7	7 8 <sup>B</sup>	4 8 2	4,9 3
3 6 <sup>B</sup>	4 4 7	5,4 3	7 9 <sup>B</sup>	4 8 2	4,8 7
3 7 <sup>B</sup>	4 4 6	5,3 5	8 0 <sup>B</sup>	4 8 2	4,8 5
3 8 <sup>B</sup>	4 2 8	5,2 5	8 1 <sup>B</sup>	4 9 6	5,2 5
3 9 <sup>B</sup>	4 9 3	6,1 6	8 2 <sup>A</sup>	4 9 9	8,4 3
4 0 <sup>B</sup>	4 0 3	4,1 8	8 3 <sup>B</sup>	4 8 7	5,0 5
4 1 <sup>B</sup>	4 0 3	5,1 3	8 4	4 8 5	4,8 5
4 2 <sup>B</sup>	3 8 8	5,0 9	8 5	5 4 9	4,9 0
4 3 <sup>B</sup>	4 1 6	5,6 3	8 6	5 0 1	5,1 1

【0 2 6 1】

【Tabell 2 7】

Tabell 3 – 2

EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS-TID (MIN)	EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS-TID (MIN)
8 7	4 8 7	4,8 1	1 3 0	4 6 1	5,9 5
8 8	5 1 7	4,6 8	1 3 1	5 1 6	3,4 1
8 9	4 8 5	4,8 5	1 3 2	4 7 4	3,0 5
9 0	4 9 9	4,8 9	1 3 3	4 1 7	4,6 8
9 1	5 2 7	4,8 0	1 3 4	4 1 5	4,5 0
9 2	5 1 3	4,6 4	1 3 5	4 4 6	6,2 8
9 3	5 4 1	5,0 1	1 3 6	4 5 0	6,4 9
9 4	5 2 1	4,7 8	1 3 7	3 8 7	5,2 7
9 5	5 0 9	5,0 7	1 3 8	3 8 7	5,1 5
9 6	4 9 1	4,7 7	1 3 9	4 2 6	5,1 8
9 7	4 6 6	5,8 3	1 4 0	4 2 6	5,2 0
9 8	5 3 8	7,8 7	1 4 1	4 1 7	6,1 7
9 9	4 5 2	4,1 6	1 4 2	4 2 0	5,6 5
1 0 0	4 7 0	3,8 0	1 4 3	4 2 8	6,2 5
1 0 1	4 9 8	3,9 6	1 4 4	3 9 2	5,4 1
1 0 2	4 9 4	5,0 4	1 4 5	4 0 3	4,5 6
1 0 3	4 9 7	4,7 8	1 4 6	4 1 9	4,7 2
1 0 4	4 8 1	3,1 7	1 4 7	4 1 0	5,7 7

1 0 5	4 7 1	4,4 8	1 4 8	4 0 6	5,3 1
1 0 6	4 0 3	4,3 4	1 4 9	4 0 1	5,5 7
1 0 7	5 0 2	4,3 8	1 5 0	4 1 4	5,3 3
1 0 8	4 8 8	4,4 4	1 5 1	4 3 1	4,9 4
1 0 9	4 9 9	4,9 9	1 5 2	4 0 1	5,4 7
1 1 0	5 8 1	5,2 3	1 5 3	4 8 7	5,9 5
1 1 1	4 9 7	4,3 8	1 5 4	5 0 3	5,2 5
1 1 2	4 8 7	4,0 8	1 5 5	4 9 9	5,9 3
1 1 3	5 5 2	4,4 2	1 5 6	4 1 5 (M <sup>+</sup> )	5,4 8
1 1 4	4 3 1	4,3 8	1 5 7	4 0 2	5,2 3
1 1 5	5 1 7	5,2 7	1 5 8	4 0 2	5,2 1
1 1 6	5 0 9	4,5 8	1 5 9	4 1 7	7,8 0
1 1 7	5 2 3	4,7 7	1 6 0	4 0 4	8,1 7
1 1 8	5 2 1	4,7 4	1 6 1	4 4 6	9,3 8
1 1 9	4 0 2	4,9 1	1 6 2	4 4 6	9,3 1
1 2 0	4 0 0	4,9 7	1 6 3	4 0 4	8,1 3
1 2 1	4 1 9	4,1 2	1 6 4	4 3 1	8,2 7
1 2 2	4 0 5	4,2 6	1 6 5	4 3 6	4,8 1
1 2 3	4 1 7	4,7 2	1 6 6	4 0 3	4,4 0
1 2 4	4 1 7	4,7 0	1 6 7	4 0 3	5,3 3
1 2 5	4 0 6	4,5 0	1 6 8	4 6 1	4,9 1
1 2 6	4 1 4	5,2 1	1 6 9	4 1 6	8,5 9
1 2 7	3 9 9	7,4 0	1 7 0	4 4 5	4,1 0
1 2 8	4 1 4	5,2 5	1 7 1	4 1 5	4,5 0
1 2 9	4 2 8	5,9 7	1 7 2	4 1 7	4,7 2

【0 2 6 2】

【Tabell 2 8】

Tabell 3 – 3

EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS-TID (MIN)	EKSEMPEL	LC Mass (M <sup>+</sup> )	RETENSJONS-TID (MIN)
1 7 3	4 1 5	4,6 4	2 1 7	4 4 0	4,6 2
1 7 4	4 1 6 (M <sup>+</sup> )	5,4 6	2 1 8	4 1 9	4,3 2
1 7 5	4 0 4	4,9 1	2 1 9	4 1 9	4,3 0
1 7 6	4 4 7	4,2 3	2 2 0	4 3 2	4,9 9
1 7 7	4 1 7	4,4 6	2 2 1	4 1 9	4,2 7

178	431	5,05	222	420(M )	4,68
179	432	5,25	223	439	4,64
180	415	3,63	224	413	4,32
181	418	5,07	225	440	5,49
182	557	5,59	226	446	4,93
183	420	4,66	227	460	5,03
184	510	4,62	228	433	4,98
185	524	4,46	229	447	5,25
186	431	4,52	230	417(M )	3,71
187	389	2,67	231	463	4,70
188	408	4,83	232	477	4,83
189	407	4,08	233	449	4,75
190	501	7,83	234	463	4,58
191	398	6,60	235	418	4,39
192	482	6,82	236	419	4,00
193	494	6,96	237	404	4,40
194	552	7,79	238	405	3,94
195	440	5,33	239	419	4,06
196	412	7,67	240	433	5,09
197	480	6,11	241	432	5,15
198	427	5,33	242	432	5,13
199	431	5,05	243	432	5,13
200	544	4,26	244	433	4,68
201	433	2,57	245	433	4,60
202	388	3,94	246	433	4,58
203	441	4,24	247	399	3,98
204	405	3,80	248	436	4,99
205	441	4,66	249	404	4,66
206	378	4,77	250	405	4,16
207	379	4,26	251	444	5,39
208	370	4,46	252	445	4,95
209	371	3,96	253	388	4,85
210	420	4,75	254	388	5,05
211	421	4,28	255	388	2,79
212	452	4,66			

2 1 3	4 5 3	4, 2 0			
2 1 4	4 2 2	4, 8 1			
2 1 5	4 2 3	4, 3 4			
2 1 6	4 2 1	4, 5 0			

【0 2 6 3】

【Tabell 2 9】

Tabell 4 – 1

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
1*	(DMSO- $d_6$ ) 9,98 (1H, s) , 7,63 (1H, d, J = 7Hz) , 7,35-7,24 (2H, m) , 7,05-6,94 (2H, m) , 6,88 (1H, d, J = 8Hz) , 6,79 (1H, d, J = 9Hz) , 6,61 (1H, s) , 4,28-4,13 (6H, m) , 3,36 (2H, t, J = 6Hz)
3*	(DMSO- $d_6$ ) 8,35-8,30 (1H, m) , 8,14 (1H, d, J = 7Hz) , 7,58-7,46 (2H, m) , 7,15 (1H, dd, J = 5, 8Hz) , 6,99 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 6,82 (1H, d, J = 2Hz) , 6,47 (1H, s) , 4,22-4,08 (3H, m) , 3,36-3,25 (2H, m) , 3,10 (1H, dd, J = 5, 17Hz) , 2,90-2,70 (3H, m) , 2,05-1,93 (1H, m) , 1,80-1,65 (1H, m) , 1,25 (9H, s)
6*	(DMSO- $d_6$ ) 8,32 (1H, d, J = 4Hz) , 8,20 (1H, bs) , 7,77 (1H, d, J = 9Hz) , 7,50 (1H, d, J = 8Hz) , 7,28 (1H, d, J = 8Hz) , 7,19-7,11 (2H, m) , 6,64 (1H, s) , 4,25 (2H, t, J = 6Hz) , 4,25-4,10 (1H, m) , 3,37 (2H, t, J = 6Hz) , 3,18-3,05 (1H, m) , 2,90-2,70 (3H, m) , 2,06-1,95 (1H, m) , 1,82-1,66 (1H, m)
9*	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,38 (1H, d, J=9Hz) , 7,28-7,12 (3H, m) , 7,00-6,93 (1H, m) , 6,83 (1H, d, J=9Hz) , 6,12 (1H, s) , 4,28-4,19 (6H, m) , 3,28 (2H, t, J = 7Hz) , 2,30-2,18 (2H, m)
10*	(DMSO- $d_6$ ) 8,32 (1H, d, J = 5Hz) 8,26 (1H, d, J = 7Hz) , 7,56-7,44 (2H, m) , 7,36 (1H, d, J = 8Hz) , 7,23 (1H, s) , 7,18-7,11 (1H, m) , 6,30 (1H, s) , 4,28-4,08 (3H, m) , 3,18-3,05 (3H, m) , 2,90-2,64 (3H, m) , 2,12-1,96 (3H, m) , 1,84-1,67 (1H, m)
11*	(DMSO- $d_6$ ) 10,26 (1H, s) , 9,34 (1H, s) , 8,57 (1H, d, J = 6Hz) , 8,23 (1H, d, J = 7Hz) , 8,05 (1H, d, J = 6Hz) , 7,96 (1H, d, J = 8Hz) , 7,75-7,62 (2H, m) , 7,47 (1H, d, J = 8Hz) , 7,30 (1H, s) , 6,79 (1H, s) , 4,25 (2H, t, J = 6Hz) , 3,20 (2H, t, J = 7Hz) , 2,18-2,08 (2H, m)
13*	(DMSO- $d_6$ ) 10,58 (1H, s) , 8,85 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,54-8,50 (1H, m) 8,32-8,26 (1H, m) , 7,94 (1H, d, J = 9Hz) , 7,76 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 7,61 (1H, d, J = 8Hz) , 7,49-7,40 (2H, m) , 7,30 (1H, s) , 6,54 (1H, s) , 4,25 (2H, t, J = 6Hz) , 3,22 (2H, t, J = 7Hz) , 2,22-2,10 (2H, m)
18*	(DMSO- $d_6$ ) 9,99 (1H, s) , 7,79 (1H, d, J = 9Hz) , 7,74-7,60 (3H,m) , 7,50-7,36 (2H, m) , 7,32-7,21 (2H, m) , 7,12 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 6,77 (1H, s) , 4,25 (2H, t, J = 6Hz) , 3,18 (2H, t, J = 6Hz) , 2,19-2,06 (2H, m)
23*	(DMSO- $d_6$ ) 10,49 (1H, s) , 7,83 (1H, d, J = 9Hz) , 7,75 (1H, s) , 7,59-7,38 (3H, m) , 7,27 (1H, s) , 6,47 (1H, s) , 4,21 (2H, t, J = 6Hz) , 3,20-3,12 (2H, m) , 2,96-2,83 (2H, m) , 2,55 (2H, t, J = 6Hz) , 2,18-1,97 (4H, m)
48*	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,15-8,00 (3H, m) , 7,83 (1H, d, J = 9Hz) , 7,83-7,76 (2H, m) , 7,70-7,65 (1H, m) , 7,45 (1H, d, J = 9Hz) , 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,53-6,49 (1H, m) , 3,87 (2H, t, J = 7Hz) , 3,57 (2H, dt, J = 2, 7Hz) , 2,31

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	(3H, s)
52*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,60 (1H, s) , 8,84 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,52 (1H, s) , 8,26 (1H, d, J = 8Hz) , 8,00-7,85 (3H, m) , 7,71 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 7,64 (1H, d, J = 9Hz) , 7,40 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,87 (1H, s) , 3,83 (2H, t, J = 6Hz) , 3,48-3,33 (2H, m) , 2,90-2,75 (1H, m) , 1,80-1,10 (10H, m)
56	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 8,44-8,38 (1H, m) , 7,57 (1H, d, J = 8Hz) , 7,47-7,35 (3H, m) , 7,18 (2H, d, J = 9Hz) , 7,10 (1H, dd, J = 5, 8Hz) , 6,91 (1H, dd, J = 1, 8Hz) , 6,81 (1H, s) , 6,21 (1H, s) , 5,67 (1H, d, J = 8Hz) , 4,54-4,42 (1H, m) , 3,70-3,48 (4H, m) , 3,33 (1H, dd, J = 5, 17Hz) , 3,02-2,80 (3H, m) , 2,26-2,13 (1H, m) , 1,94-1,79 (1H, m)
59*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,4 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=9Hz), 7,63-7,54 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 9Hz), 7,27 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,24 (1H, t, J = 5,9Hz), 4,84 (2H, d, J = 6Hz), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,19 (2H, t, J = 7Hz), 2,19-2,07 (2H, m)
61	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,55-7,00 (6H, m), 6,20 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,54 (2H, s), 3,26 (2H, t, J = 7Hz), 3,12 (2H, t, J = 7Hz), 2,60 (2H, t, J = 7Hz), 2,23 (2H, m)
62	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,75-7,58 (1H, m), 7,48-7,35 (1H, m), 7,30-6,88 (4H, m), 6,20 (1H, s), 4,30-4,10 (3H, m), 3,27 (2H, t, J = 7Hz), 3,08-2,80 (3H, m), 2,68-2,50 (1H, m), 2,28-2,18 (2H, m), 1,90-1,65 (2H, m)
65	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 7,61 (1H, d, J = 8Hz), 7,42 (1H, d, J = 9Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,27 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 8, 8Hz), 6,90 (1H, d, J = 8Hz), 6,62 (1H, s) , 4,96-4,83 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,76-3,64 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 6Hz), 3,07-2,90 (2H, m), 2,68-2,43 (2H, m), 2,16-2,02 (2H, m)
66*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 7,60 (1H, d, J = 8Hz), 7,42 (1H, d, J = 8Hz), 7,37 (1H, d, J = 8Hz), 7,27 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 7, 7Hz), 6,90 (1H, d, J = 7Hz), 6,62 (1H, s) , 4,74-4,62 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,94-3,82 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 7Hz), 2,85 (1H, d, J = 6Hz), 2,80-2,68 (2H, m), 2,18-2,03 (2H, m)
67	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,18 (1H, s), 9,70 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,25 (1H, s), 7,22-7,08 (3H, m), 6,69 (1H, d, J = 8Hz), 6,58 (1H, s), 5,49 (1H, bs), 4,21 (2H, t, J = 6Hz), 4,13-4,03 (2H, m), 3,18-3,08 (2H, m), 3,05 (1H, d, J = 6Hz), 2,66 (1H, dd, J = 12, 16Hz), 2,15-2,02 (2H, m)
68	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,29 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,25 (1H, s), 6,83 (1H, t, J = 8H), 6,67 (1H, d, J = 8Hz), 6,55 (1H, s), 6,30 (1H, d, J = 8Hz), 5,69 (1H, s), 4,92 (1H, bs), 4,20 (2H, t, J = 6Hz), 4,06-3,97 (1H, m), 3,91-3,80 (1H, m), 3,24-3,07 (3H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,13-2,02 (2H, m)
69*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,35 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8Hz), 7,42 (1H, d, J = 8Hz), 7,26 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 8, 8Hz), 6,78 (1H, d, J = 7Hz), 6,57 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 8Hz), 5,01 (1H, d, J = 4Hz), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 4,03-3,90 (1H, m), 3,28-3,20 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 6Hz), 2,97-2,80 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,57-2,40 (1H, m), 2,10-

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	2,03 (2H, m)
70	( $CDCl_3$ ) 7,80-7,58 (1H, m), 7,24-6,92 (5H, m), 6,45 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 6Hz), 4,28-4,15 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 5Hz), 3,10-2,78 (3H, m), 2,69-2,53 (1H, m), 2,14-2,00 (1H, m), 1,90-1,67 (2H, m)
74	( $DMSO-d_6$ ) 9,98 (1H, s), 9,85 (1H, br), 8,05-7,97 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 9Hz), 7,72 (1H, d, J=7Hz), 7,68-7,60 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2Hz), 7,26 (1H, t, J = 8Hz), 7,17-7,09 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 6Hz), 3,45-3,25 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,48 (2H, m), 1,38-1,22 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7Hz)
83	( $CDCl_3$ ) 7,90-7,73 (2H, m), 7,72-7,62 (1H, m), 7,49-7,39 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 7Hz), 7,11-6,95 (2H, m), 6,45 (1H, s), 4,27-4,14 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6Hz), 3,58-3,45 (2H, m), 3,07-2,70 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 7, 17Hz), 2,53 (2H, t, J = 8Hz), 2,13-2,01 (1H, m), 1,90-1,77 (1H, m), 1,77-1,63 (2H, m), 1,44-1,31 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7Hz)
85*	( $CDCl_3$ ) 7,88-7,58 (3H, m), 7,52-7,40 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 8Hz), 7,11-6,94 (2H, m), 6,45 (1H, s), 4,27-4,14 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6Hz), 3,58-3,42 (2H, m), 3,06-2,69 (4H, m), 2,59 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,31-1,46 (11H, m),
86	( $CDCl_3$ ) 7,98-7,60 (3H, m), 7,49-7,39 (1H, m), 7,22-7,10 (2H, m), 7,05-6,96 (1H, m), 6,46 (1H, s), 4,25-4,15 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6Hz), 3,57-3,45 (2H, m), 3,08-2,80 (3H, m), 2,65-2,46 (3H, m), 2,12-2,00 (1H, m), 1,90-1,49 (4H, m), 0,98-0,81 (6H, m)
87	( $CDCl_3$ ) 7,87-7,61 (3H, m), 7,48-7,40 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 8Hz), 7,13-6,96 (2H, m), 6,45 (1H, s), 4,27-4,16 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 6Hz), 3,56-3,46 (2H, m), 3,05-2,80 (3H, m), 2,59 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,41 (2H, d, J = 7Hz), 2,28-2,16 (1H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,89-1,74 (2H, m), 0,98 (6H, d, J = 7Hz)
91	( $CDCl_3$ ) 7,87-7,41 (4H, m), 7,22-6,96 (3H, m), 6,46 (1H, s), 4,26-4,14 (1H, m), 3,88-3,77 (2H, m), 3,58-3,48 (2H, m), 3,16-2,72 (5H, m), 2,67-2,49 (3H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,90-1,65 (2H, m)
92	( $CDCl_3$ ) 7,87-7,47 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 8Hz), 7,12-6,97 (2H, m), 6,48 (1H, s), 4,26-4,15 (1H, m), 3,92-3,78 (2H, m), 3,60-3,33 (4H, m), 3,06-2,80 (3H, m), 2,59 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,12-2,00 (1H, m), 1,89-1,66 (2H, m)
93*	( $DMSO-d_6$ ) 9,36 (1H, s), 8,06-7,94 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,08 (1H, t, J = 8Hz), 7,00 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 4,83 (1H, d, J = 4Hz), 3,99-3,84 (1H, m), 3,78 (2H, t, J = 6Hz), 3,43-3,29 (2H, m), 2,98-2,64 (6H, m), 2,40-2,20 (2H, m), 1,96-1,50 (4H, m)
95	( $CDCl_3$ ) 7,98 (1H, s), 7,88-7,63 (2H, m), 7,55-7,44 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 8Hz), 7,12-6,93 (2H, m), 6,46 (1H, s), 4,26-4,14 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6Hz), 3,64-3,51 (2H, m), 3,09-2,79 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,37-2,00 (3H, m), 1,90-1,64 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 8Hz)
96	( $CDCl_3$ ) 7,91 (1H, s), 7,83-7,63 (2H, m), 7,49-7,41 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 8Hz), 7,12-6,96 (2H, m), 6,44 (1H, s), 4,27-4,14 (1H,

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	m), 4,02 (2H, t, J = 6Hz), 3,60-3,49 (2H, m), 3,08-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,13-2,00 (1H, m), 1,90-1,60 (7H, m)
97	(DMSO- $d_6$ ) 10,47 (1H, s) , 8,84 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,53 (1H, d, J = 8Hz) , 8,27 (1H, dd, J = 1, 9Hz) , 7,92 (1H, d, J = 9Hz) , 7,74(1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,41 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 7,05 (1H, s) , 6,92 (1H, d, J = 7Hz), 6,62 (1H, s), 3,85-3,65 (1H, m), 3,65-3,20 (4H, m), 1,85-1,35 (9H, m), 1,35-1,10 (1H, m)
98	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,93-8,88 (1H, m) , 8,18-7,98 (4H, m) , 7,83 (1H, d, J = 9Hz) , 7,67 (1H, d, J = 8Hz) , 7,56-7,49 (3H, m) , 7,46 (1H, d, J = 8Hz) , 7,37 (1H, dd, J = 5, 8Hz) , 7,25-7,15 (2H, m), 6,18 (1H, s), 3,91 (2H, t, J = 7Hz), 3,28-3,17 (2H, m), 2,30 (3H, s)
99	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,17-8,03 (3H, m) , 7,87-7,77 (3H, m) , 7,66 (1H, s) , 7,45 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,54 (1H, s) , 3,98 (2H, t, J = 6Hz) , 3,56 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 1,96-1,86 (1H, m), 1,25-1,17 (2H, m) , 0,95-0,85 (2H, m)
100	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,16-8,02 (3H, m) , 7,98-7,92 (1H, m) , 7,86-7,77 (2H, m), 7,67 (1H, s) , 7,46 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,51 (1H, s) , 3,91 (2H, t, J = 6Hz) , 3,78 (2H, t, J = 6Hz), 3,56 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 3,37 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 6Hz)
101	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,17-7,98 (3H, m) , 7,95-7,70 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,51 (1H, s) , 3,88 (2H, t, J = 6Hz) , 3,70 (3H, s), 3,62-3,53 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7Hz), 2,75 (2H, t, J = 7Hz)
102	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,90 (1H, dd, J = 2, 4Hz) , 8,17-8,00 (3H, m) , 7,90-7,75 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, dd, J = 4, 8Hz) , 6,51 (1H, s) , 3,86 (2H, t, J = 6Hz) , 3,56 (2H, dt, J = 2, 6Hz), 2,57 (2H, d, J = 7Hz), 2,40-2,26 (1H, m), 1,95-1,82 (2H, m), 1,68-1,48 (4H, m), 1,23-1,08 (2H, m)
105	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,85-7,76 (2H, m) , 7,71-7,62 (1H, m), 7,49-7,40 (1H, m), 7,24-7,14 (1H, m) , 7,10-6,96 (2H, m), 6,47 (1H, s) , 4,38-4,15 (1H, m), 3,95 (2H, t, J = 6Hz) , 3,51 (2H, dt, J = 2, 6Hz) , 3,08-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz) , 2,13-2,00 (1H, m), 1,95-1,76 (2H, m), 1,74-1,68 (1H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 0,95-0,82 (2H, m)
106	(DMSO- $d_6$ ) 9,23 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8Hz), 7,36 (1H, d, J = 7Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,94-6,87 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8Hz), 6,78-6,69 (2H, m), 4,84 (1H, d, J = 4Hz), 3,98-3,85 (1H, m), 3,25 (4H, s), 2,95-2,69 (3H, m), 2,55-2,40 (1H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 1,69-1,52 (1H, m)
107*	(CDCl <sub>3</sub> ) 10,20 (1H, s), 9,68 (1H, s), 8,02-7,94 (2H, m) , 7,62 (1H, d, J = 8Hz), 7,24 (1H, d, J = 7Hz), 7,18-7,09 (1H, m), 6,98 (1H, s) , 6,71 (1H, d, J = 7Hz), 5,49 (1H, d, J = 5Hz), 4,15-4,04 (1H, m), 3,79 (2H, t, J = 6Hz) , 3,40-3,28 (2H, m), 3,20-3,03 (1H, m), 2,78-2,65 (1H, m), 2,63-2,45 (2H, m), 1,54 (2H, quint, J = 7Hz), 1,40-1,20 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7Hz)
108*	(DMSO- $d_6$ ) 9,27 (1H, s), 8,04-7,92 (2H, m) , 7,61 (1H, d, J = 8Hz), 6,96 (1H, s), 6,88-6,78 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8Hz), 6,32 (1H, d, J = 8Hz), 5,71 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 6Hz), 3,95-3,78

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <*: 270MHz>
	(1H, m), 3,78 (2H, t, J = 6Hz) , 3,30-3,14 (2H, m), 2,93-2,72 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7Hz), 2,52-2,37 (2H, m), 1,54 (2H, quint, J = 7Hz), 1,40-1,20 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7Hz)
109	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,85-7,58 (2H, m) , 7,48-7,39 (1H, m), 7,25-6,95 (4H, m), 6,47 (1H, s) , 4,77-4,62 (1H, m), 4,28-4,15 (2H, m), 3,76-3,62 (2H, m), 3,08-2,82 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz) , 2,13-2,00 (1H, m), 1,91-1,75 (1H, m), 1,42-1,35 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,22 (3H, s), 0,94-0,83 (1H, m), 0,78 (2H, dd, J = 4, 8Hz)
110	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,84-7,62 (2H, m) , 7,60-7,40 (1H, m), 7,24-6,95 (4H, m), 6,45 (1H, s) , 4,28-4,13 (1H, m), 3,88-3,66 (2H, m), 3,56-3,47 (2H, m), 3,45-3,36 (1H, m), 3,08-2,82 (3H, m), 2,78-2,44 (2H, m), 2,38-2,23 (1H, m), 2,20-1,20 (10H, m)
111	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,88-7,74 (1H, m) , 7,72-7,58 (1H, m), 7,47-7,31 (3H, m), 7,21-6,93 (4H, m), 6,58-6,43 (2H, m), 4,27-4,12 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 6Hz), 3,65-3,50 (2H, m), 3,10-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,14-1,98 (1H, m), 1,90-1,72 (1H, m)
112	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,42 (1H, s), 8,18-7,98 (2H, m) , 7,85 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 7Hz), 7,47 (1H, d, J = 7Hz), 7,20-7,04 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7Hz), 4,91 (1H, d, J = 3Hz), 4,10-3,82 (3H, m), 3,52-3,24 (2H, m), 3,05-2,72 (3H, m), 2,68-2,40 (1H, m), 2,02-1,88 (1H, m), 1,78-1,56 (3H, m), 1,40-1,15 (2H, m)
113*	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,35 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8Hz), 7,89 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8Hz), 7,38 (1H, d, J = 7Hz), 7,12-7,03 (1H, m), 6,98 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 7Hz), 4,84 (1H, d, J = 4Hz), 4,35 (4H, t, J = 13Hz), 3,98-3,85 (1H, m), 3,65 (2H, t, J = 6Hz), 3,40-3,27 (2H, m), 2,98-2,72 (3H, m), 2,56-2,38 (1H, m), 1,95-1,82 (1H, m), 1,68-1,53 (1H, m)
114*	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,84 (1H, s) , 7,90-7,80 (1H, m), 7,73-7,58 (1H, m), 7,52-7,40 (2H, m), 7,23-7,14 (1H, m) , 7,14-6,92 (2H, m), 6,51 (1H, s), 4,26-4,15 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 7Hz), 3,52-3,42 (2H, m), 3,08-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,13-1,95 (1H, m), 1,90-1,74 (1H, m), 1,72-1,65 (1H, m)
115	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,37 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8Hz), 7,89 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,15-7,03 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 7Hz), 4,89-4,79 (1H, m), 4,02-3,80 (3H, m), 3,50-3,24 (2H, m), 2,98-2,66 (3H, m), 2,62-2,24 (3H, m), 2,24-2,02 (2H, m), 1,94-1,52 (6H, m)
116	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,88-7,74 (1H, m), 7,72-7,61 (1H, m), 7,54-7,43 (1H, m), 7,22-6,95 (3H, m), 6,46 (1H, s), 4,27-4,13 (1H, m), 3,94-3,80(2H, m), 3,58-3,45 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 13Hz), 3,06-2,80 (3H, m), 2,65-2,52 (1H, m), 2,03-2,00 (1H, m), 1,84 (3H, t, J = 19Hz), 1,93-1,62 (2H, m)
117	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,86-7,53 (1H, m), 7,73-7,62 (1H, m), 7,56-7,42 (1H, m), 7,22-6,95 (3H, m), 6,46 (1H, s), 4,28-4,14 (1H, m), 3,92-3,82(2H, m), 3,57-3,46 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 14Hz), 3,07-2,78 (3H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,23-2,00 (3H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,06 (3H, t, J = 7Hz)
118	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,86-7,75 (1H, m), 7,72-7,59 (1H, m), 7,55-7,42 (1H, m), 7,22-6,94 (3H, m), 6,47 (1H, s), 4,28-4,09 (1H, m), 3,92-3,71(2H, m), 3,56-3,17 (4H, m), 3,10-2,53 (7H, m), 2,13-2,02 (1H,

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	m), 1,89-1,68 (2H, m)
119	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,75-7,64 (1H, m), 7,52-7,42 (1H, m), 7,32-7,07 (5H, m), 6,46 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 6Hz), 3,54 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 6Hz), 3,13 (2H, t, J = 7Hz), 2,60 (2H, t, J = 7Hz)
120	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,99 (1H, s) , 9,85 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8Hz) , 7,80 (1H, d, J = 9Hz), 7,70(1H, d, J = 7Hz), 7,65 (1H, d, J = 8Hz), 7,43-7,34 (2H, m) , 7,30-7,23 (2H, m) , 7,16-7,08 (2H, m), 4,30 (2H, t, J = 6Hz) , 3,44 (2H, t, J = 6Hz)
121	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,20 (1H, s) , 9,69 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, d, J = 8Hz), 7,27-7,19 (2H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8Hz) , 5,50 (1H, d, J = 4Hz) , 4,28 (2H, t, J = 6Hz), 4,15-4,05 (1H, m), 3,39 (2H, t, J = 6Hz) , 3,11 (2H, dd, J = 6, 16Hz) , 2,68 (1H, dd, J = 12, 16Hz)
122*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,27 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9Hz) , 7,34 (1H, d, J = 9Hz), 7,23 (1H, s), 6,94 (1H, s), 6,84 (1H, t, J = 8Hz) , 6,71 (1H, d, J = 8Hz) , 6,31 (1H, d, J = 8Hz), 5,71 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 6Hz), 4,27 (2H, t, J = 6Hz), 3,95-3,81 (1H, m), 3,43-3,13 (3H, m), 2,91-2,72 (2H, m), 2,55-2,37 (1H, m)
125*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,42 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8Hz) , 7,35 (1H, d, J = 8Hz), 7,24 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8Hz) , 7,10-7,03 (1H, m) , 6,97 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 8Hz), 5,12 (1H, d, J = 4Hz), 4,28 (2H, t, J = 6Hz), 4,10-3,96 (2H, m), 3,85-3,73 (1H, m), 3,39 (2H, t, J = 6Hz), 2,94-2,81 (1H, m), 2,61-2,45 (1H, m)
126	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,05 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 10Hz) , 7,69-7,61 (2H, m), 7,53-7,43 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8Hz), 7,29 (1H, s), 7,15-7,09 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,22-3,13 (2H, m), 2,17-2,07 (2H, m)
127	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 11,11 (1H, s), 9,20 (1H, dd, J = 1, 5Hz) , 9,06 (1H, d, J = 8Hz), 9,00 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 9Hz), 7,97-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, t, J = 8Hz), 7,47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7,31 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,23 (2H, t, J = 6Hz), 2,33 (3H, s), 2,24-2,12 (2H, m)
128	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,30 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2Hz) , 7,72 (1H, d, J = 9Hz), 7,67(1H, d, J = 9Hz), 7,59 (1H, d, J = 8Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,28 (1H, d, J = 1Hz), 7,03 (1H, d, J = 2Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6,51 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,21 (2H, t, J = 7Hz), 2,19-2,09 (2H, m)
129*	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,07 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9Hz) , 7,83 (1H, d, J = 8Hz), 7,74-7,63 (2H, m), 7,49-7,42 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 8Hz), 7,29 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6,76 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,25-3,17 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m)
130	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,39 (1H, d, J = 8Hz), 7,25-7,14 (3H, m), 6,89 (1H, d, J = 8Hz), 6,82 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 8Hz), 6,14 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,60 (2H, t, J = 6Hz), 3,47 (2H, t, J = 6Hz), 3,40-3,32 (5H, m), 3,27 (2H, t, J = 7Hz), 2,71 (2H, t, J = 6Hz), 2,29-2,18 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m)
133	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,17 (1H, s), 10,12 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 9Hz) , 7,42 (1H, d, J = 8Hz), 7,32 (1H, s), 7,26 (1H, s) , 7,17 (1H, d, J = 8Hz) , 7,09 (1H, d, J = 8Hz), 6,45 (1H, s), 4,22 (2H, t, J = 6Hz),

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	3,20-3,12 (2H, m), 2,85-2,77 (2H, m), 2,47-2,39 (2H, m), 2,15-2,05 (2H, m)
134	(DMSO- $d_6$ ) 11,69 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 10Hz), 7,60-7,55 (2H, m), 7,48-7,27 (3H, m), 6,50 (1H, s), 6,36 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4,25-4,20 (2H, m), 3,25-3,15 (2H, m), 2,24-2,10 (2H, m)
135*	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,50 (1H, s), 7,41-7,33 (3H, m), 7,23 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,14 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,87 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 7Hz), 2,31-2,20 (2H, m)
136*	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,95-7,89 (1H, m), 7,82-7,73 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 9Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 6,14 (1H, s), 4,24 (2H, d, J = 6Hz), 3,29 (2H, d, J = 6Hz), 2,32-2,19 (2H, m)
137	(DMSO- $d_6$ ) 11,01 (1H, s), 10,12 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8Hz), 7,48-7,40 (2H, m), 7,31-7,23 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 6,49 (1H, s), 6,39-6,33 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,21 (2H, t, J = 7Hz), 2,20-2,07 (2H, m)
138	(DMSO- $d_6$ ) 11,02 (1H, s), 10,03 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 2Hz), 7,58 (1H, d, J = 8Hz), 7,46-7,41 (1H, m), 7,36-7,23 (4H, m), 6,48 (1H, s), 6,42-6,37 (1H, m), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,21 (2H, t, J = 7Hz), 2,18-2,07 (2H, m)
142	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,43-7,36 (1H, m), 7,28-7,16 (4H, m), 7,14-7,05 (1H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 6,13 (1H, s), 4,29-4,11 (6H, m), 3,33-3,23 (2H, m), 2,31-2,11 (2H, m)
143	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,92 (1H, s), 7,40-7,23 (4H, m), 7,01 (2H, s), 6,13 (1H, s), 4,27 (2H, t, J = 7Hz), 3,28 (2H, t, J = 7Hz), 2,30-2,20 (2H, m)
144	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,33-7,15 (4H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8Hz), 6,12 (1H, s), 5,97 (2H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,28 (2H, t, J = 7Hz), 2,33-2,18 (2H, m)
149	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,13 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8Hz), 7,49-7,36 (2H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 3Hz), 6,90-6,82 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3Hz), 6,20 (1H, s), 4,26 (2H, t, J = 6Hz), 3,80 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 7Hz), 2,35-2,22 (2H, m)
150	(DMSO- $d_6$ ) 10,03 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 9Hz), 7,84 (1H, d, J = 7Hz), 7,65 (1H, d, J = 8Hz), 7,56 (1H, d, J = 8Hz), 7,50-7,23 (5H, m), 6,89 (1H, d, J = 8Hz), 6,76 (1H, s), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,16 (2H, t, J = 7Hz), 2,17-2,05 (2H, m)
151	(DMSO- $d_6$ ) 10,18 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8Hz), 7,50-7,40 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 3Hz), 7,27 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6,50 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 3Hz), 4,95 (1H, t, J = 5 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 4,16 (2H, t, J = 5Hz), 3,78-3,63 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 7Hz), 2,22-2,06 (2H, m)
152	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,93 (1H, s), 7,52-6,96 (7H, m), 6,46 (1H, d, J = 3Hz), 6,20 (1H, s), 4,26 (2H, t, J = 6Hz), 3,79 (3H, s), 3,32 (2H, t, J = 7Hz), 2,35-2,20 (2H, m)
157	(DMSO- $d_6$ ) 10,44 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 7,60-7,52 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 7Hz), 7,28 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,18 (2H, t, J = 6Hz), 3,06 (2H, t, J = 6Hz), 2,74-

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	2,60 (2H, m), 2,21-2,06 (2H, m)
160	( $CDCl_3$ ) 8,04-7,94 (1H, m), 7,46-7,37 (1H, m), 7,35-7,19 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,19 (1H, s), 5,30 (1H, dt, J = 5, 12Hz), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,29 (2H, t, J = 6Hz), 3,08-2,95 (1H, m), 2,83-2,70 (1H, m), 2,62-2,49 (1H, m), 2,32-2,19 (2H, m), 2,10-1,96 (1H, m), 1,77 (1H, d, J = 7Hz)
161	( $CDCl_3$ ) 8,06-7,96 (1H, m), 7,47-7,12 (4H, m), 7,06 (1H, s), 6,22 (1H, dd, J = 4, 7Hz), 6,19 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,29 (2H, t, J = 6Hz), 3,12-2,98 (1H, m), 2,88-2,77 (1H, m), 2,64-2,48 (1H, m), 2,30-2,09 (3H, m), 2,07 (3H, s)
163	( $DMSO-d_6$ ) 9,52 (1H, s), 7,66-7,57 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 9Hz), 7,27 (1H, s), 7,16-7,08 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 7Hz), 6,63 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 4Hz), 4,56-4,47 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,22-2,98 (4H, m), 2,76 (2H, dd, J = 3, 16Hz), 2,18-2,05 (2H, m)
164	( $CDCl_3$ ) 7,93 (1H, s), 7,48-7,10 (6H, m), 6,56-6,47 (1H, m), 6,20 (1H, s), 4,37-4,18 (4H, m), 4,03-3,92 (2H, m), 3,39-3,26 (2H, m), 2,37-2,20 (2H, m)
165*	( $DMSO-d_6$ ) 10,05 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8Hz), 7,41 (1H, d, J = 9Hz), 7,34 (1H, d, J = 2Hz), 7,26 (1H, d, J = 1Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6,81 (1H, d, J = 9Hz), 6,39 (1H, s), 5,06 (1H, t, J = 6Hz), 4,32 (1H, dd, J = 2, 11Hz), 4,21 (2H, t, J = 6Hz), 4,16-4,06 (1H, m), 4,03-3,93 (1H, m), 3,70-3,53 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 7Hz), 2,16-2,03 (2H, m)
166	( $DMSO-d_6$ ) 10,42 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8Hz), 7,57 (1H, d, J = 8Hz), 7,51 (1H, d, J = 8), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 7,27 (1H, s), 6,46 (1H, s), 4,32 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,23-3,13 (2H, m), 2,18-2,05 (2H, m)
167*	( $DMSO-d_6$ ) 9,82 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8Hz), 7,41 (1H, d, J = 8Hz), 7,25 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8Hz), 6,63 (1H, d, J = 8Hz), 6,43 (1H, s), 5,72 (1H, s), 4,21 (2H, t, J = 6Hz), 3,21-3,08 (4H, m), 2,66-2,50 (2H, m), 2,17-2,03 (2H, m), 1,82-1,70 (2H, m)
169*	( $DMSO-d_6$ ) 9,56 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 8Hz), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 7,35-7,23 (2H, m), 7,18-7,07 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 7Hz), 6,56 (1H, s), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,52-2,87 (8H, m), 2,18-2,02 (2H, m)
174*	( $CDCl_3$ ) 8,83 (1H, s), 8,06-7,92 (1H, m), 7,48-6,73 (5H, m), 6,21 (1H, s), 4,97-4,81 (1H, m), 4,32-4,15 (2H, m), 3,42-3,18 (2H, m), 2,93-2,58 (2H, m), 2,38-2,12 (2H, m), 2,12-1,68 (5H, m)
175	( $DMSO-d_6$ ) 10,15 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8Hz), 7,47-7,38 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8Hz), 6,46 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 7Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,18 (2H, t, J = 6Hz), 2,91-2,79 (1H, m), 2,75-2,59 (1H, m), 2,41-2,25 (1H, m), 2,18-2,06 (2H, m), 1,74-1,69 (1H, m)
176	( $DMSO-d_6$ ) 10,44 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 2Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7,61-7,51 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,28 (1H, s), 6,47 (1H, s), 4,85 (1H, t, J = 5Hz), 4,50 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 3,67-3,53 (4H, m), 3,20 (2H, t, J = 6Hz), 2,20-2,08 (2H, m)

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
178	(DMSO- $d_6$ ) 10,25 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8Hz), 7,53-7,40 (2H, m), 7,31-7,22 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8Hz), 6,45 (1H, s), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,24 (3H, s), 3,17 (2H, t, J = 7Hz), 2,82 (2H, t, J = 7Hz), 2,58-2,47 (2H, m), 2,17-2,06 (2H, m)
179*	(DMSO- $d_6$ ) 10,05 (1H, s), 7,59-7,50 (2H, m), 7,45-7,32 (2H, m), 7,25 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 9Hz), 6,43 (1H, s), 4,76 (1H, t, J = 5Hz), 4,21 (1H, t, J = 6Hz), 3,62-3,37 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 6Hz), 2,90-2,55 (3H, m), 2,19-2,03 (2H, m), 1,95-1,57 (4H, m)
183*	(DMSO- $d_6$ ) 9,43 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8Hz), 7,41 (1H, d, J = 8Hz), 7,26 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8Hz), 7,05 (1H, t, J = 8Hz), 6,65-6,55 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 6Hz), 4,09-3,98 (2H, m), 3,78 (1H, dd, J = 7, 11Hz), 3,14 (1H, t, J = 6Hz), 2,94-2,78 (1H, m), 2,60-2,48 (1H, m), 2,16-2,01 (2H, m)
184	(DMSO- $d_6$ ) 10,20 (1H, s), 9,71 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 9Hz), 7,93 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8Hz), 7,24 (1H, d, J = 8Hz), 7,14 (1H, t, J = 8Hz), 7,02 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 8Hz), 5,76 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 4Hz), 4,14-4,05 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6Hz), 3,45-3,30 (2H, m), 3,11 (1H, dd, J = 6, 16Hz), 2,68 (1H, dd, J = 11, 16Hz), 2,34-2,13 (2H, m), 1,03 (3H, t, J = 7Hz)
185	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,97 (1H, s), 7,86-7,75 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m), 7,21-7,02 (3H, m), 6,50-6,43 (2H, m), 4,35-4,26 (1H, m), 4,05-3,92 (2H, m), 3,62-3,54 (2H, m), 3,37-3,23 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 4, 16Hz), 2,77-2,65 (1H, m), 2,36-2,14 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 8Hz)
190*	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,71-7,12 (4H, m), 7,06-6,88 (2H, m), 5,99 (1H, s), 4,75-4,58 (1H, m), 4,34-4,12 (1H, m), 3,55-3,35 (2H, m), 3,07-2,82 (4H, m), 2,55 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,16-1,11 (11H, m), 0,80 (3H, t, J = 7Hz)
191*	(DMSO- $d_6$ ) 10,45 (1H, s), 8,84 (1H, dd, J = 2, 4Hz), 8,52-8,46 (1H, m), 8,30-8,22 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 9Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,45-7,35 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,98-6,91 (1H, m), 6,67-6,58 (1H, m), 6,46 (1H, s), 3,24-3,12 (4H, m), 2,19-2,04 (2H, m)
192*	(DMSO- $d_6$ ) 10,52 (1H, s), 8,88-8,83 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8Hz), 7,98-7,65 (5H, m), 7,42 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 6,27 (1H, s), 4,62-4,42 (1H, m), 3,60-2,42 (3H, m), 2,20-0,80 (8H, m), 0,69 (3H, t, J = 7Hz)
193*	(DMSO- $d_6$ ) 10,52 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 4Hz), 8,49 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8Hz), 7,92 (1H, d, J = 9Hz), 7,87 (1H, d, J = 8Hz), 7,82-7,63 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 6,26 (1H, s), 4,60-4,30 (1H, m), 3,90-2,20 (5H, m), 2,00-1,20 (10H, m)
194*	(DMSO- $d_6$ ) 10,30 (1H, s), 8,84 (1H, dd, J = 4, 2Hz), 8,47 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8Hz), 7,93 (1H, d, J = 9Hz), 7,82 (1H, d, J = 8Hz), 7,73, (1H, d, J = 9Hz), 7,66 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8Hz), 7,45-7,34 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8Hz), 3,88-3,77 (2H, m), 2,88-2,79 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,78-1,63 (2H, m)
195*	(DMSO- $d_6$ ) 10,53 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 4Hz), 8,49 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8Hz), 7,95-7,60 (5H, m), 7,45-7,35 (1H, m), 6,28 (1H, s), 4,60-1,80 (6H, m), 1,70 (s, 3H)
196*	(DMSO- $d_6$ ) 10,46 (1H, s), 8,84 (1H, dd, J = 2, 4Hz), 8,50 (1H, s),

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	8,27 (1H, d, J = 8Hz), 7,92 (1H, d, J = 9Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,46 (1H, d, J = 8Hz), 7,41 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 7,06 (1H, d, J = 8Hz), 6,96 (1H, s), 6,46 (1H, s), 3,30 (2H, t, J = 6Hz), 3,14 (2H, t, J = 6Hz), 3,02 (3H, s), 2,22-2,10 (2H,m)
197*	(DMSO- $d_6$ ) 9,86 (1H, s), 9,81 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 7,67 (1H, d, J = 7Hz), 7,62 (1H, d, J = 8Hz), 7,49 (1H, d, J = 8Hz), 7,34 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 8Hz), 7,13-7,02 (2H, m), 6,95 (1H, s), 6,66 (1H, s), 3,36-3,24 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 6Hz), 3,01 (3H, s), 2,07-2,03 (2H, m)
198*	(DMSO- $d_6$ ) 9,25 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8Hz), 7,33 (1H, d, J = 8Hz), 7,10-6,99 (2H, m), 6,95-6,85 (2H, m), 6,51 (1H, s), 4,81 (1H, d, J = 4Hz), 3,96-3,83 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 6Hz), 3,06 (2H, t, J = 6Hz), 2,99 (3H, s), 2,96-2,65 (3H, m), 2,57-2,37 (1H, m), 2,15-2,00 (2H, m), 1,94-1,80 (1H, m), 1,68-1,50 (1H, m)
199*	(DMSO- $d_6$ ) 10,45 (1H, s), 8,87-8,80 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8Hz), 7,91 (1H, d, J = 9Hz), 7,80-7,71 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 7,06-6,97 (2H, m), 6,46 (1H, s), 3,21-3,09 (2H, m), 2,30-2,09 (2H, m), 1,81-1,17 (13H, m)
200	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,40 (1H, d, J = 2Hz), 7,88 (1H, d, J = 2Hz), 7,80-7,57 (2H, m), 7,22-6,93 (4H, m), 6,58(1H, s), 6,45 (1H, s), 4,79 (2H, d, J = 5Hz), 4,28-4,15 (1H, m), 3,80 (2H, t, J = 6Hz), 3,60 (2H, t, J = 6Hz), 3,08-2,80 (3H, m), 2,62 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,13-2,00 (1H, m), 1,97 (1H, t, J = 6Hz), 1,90-1,75 (1H, m)
202	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,64 (2H, m), 7,20-7,03 (4H, m), 7,00-6,92 (1H, m), 6,44 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 6Hz), 3,51 (2H, t, J = 6Hz), 2,80 (2H, t, J = 6Hz), 2,65 (2H, t, J = 6Hz), 1,92-1,73 (4H, m)
204	(DMSO- $d_6$ ) 10,06 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 6Hz), 7,92 (1H, d, J = 8Hz), 7,50 (1H, d, J = 6Hz), 7,37 (1H, d, J = 9Hz), 7,25 (1H, s), 6,93 (1H, s), 4,30 (2H, t, J = 6Hz), 3,38 (2H, t, J = 6Hz), 2,49 (3H, s)
206	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,76-7,62 (1H, m), 7,59-7,45 (1H, m), 7,21-7,12 (1H, m), 7,06-6,94 (2H, m), 6,86-6,72 (2H, m), 6,34 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 4,26-4,12 (1H, m), 3,48 (2H, t, J = 6Hz), 3,09-2,78 (4H, m), 2,60 (1H, dd, J = 16, 8Hz), 2,13-2,00 (1H, m), 1,90-1,72 (2H, m), 1,24 (6H, d, J = 7Hz)
207	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,58-7,43 (1H, m), 7,23-6,94 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 8Hz), 6,75 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 8Hz), 6,34 (1H, s), 4,35-4,26 (1H, m), 4,23 (2H, t, J = 6Hz), 4,01-3,84 (1H, m), 3,47 (2H, t, J = 6Hz), 3,35-3,21 (2H, m), 2,95-2,79 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J = 4, 15Hz), 2,60-2,43 (1H, m), 1,24 (6H, d, J = 7Hz)
208	(DMSO- $d_6$ ) 9,26 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,14-7,04 (2H, m), 7,00 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8Hz), 6,86 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 4Hz), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 4,00-3,84 (1H, m), 3,48-3,29 (2H, m), 2,97-2,81 (2H, m), 2,81-2,65 (1H, m), 2,47-2,39 (1H, m), 1,95-1,82 (1H, m), 1,70-1,53 (1H, m)
209	(DMSO- $d_6$ ) 9,17 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 9Hz), 7,07 (1H, d, J = 9Hz), 7,00 (1H, s), 6,88-6,79 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8Hz), 6,31 (1H, d, J = 8Hz), 5,70 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 4Hz), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,95-3,80 (1H, m), 3,45-3,31 (2H, m), 3,26-3,13 (1H, m),

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <*: 270MHz>
	2,93-2,71 (2H, m), 2,49-2,35 (1H, m)
210	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,72-7,54 (2H, m), 7,23-7,13 (1H, m), 7,10-6,94 (2H, m), 6,85-6,71 (2H, m), 6,35 (1H, s), 4,27 (2H, t, J = 6Hz), 4,25-4,13 (1H, m), 3,49 (2H, t, J = 6Hz), 3,09-2,80 (3H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,13-2,01 (1H, m), 1,90-1,71 (2H, m)
211	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,21 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 7,01 (1H, d, J = 8Hz), 6,90 (1H, s), 6,87-6,78 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8Hz), 6,31 (1H, d, J = 8Hz), 5,70 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 4Hz), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,94-3,80 (1H, m), 3,44-3,30 (2H, m), 3,26-3,12 (1H, m), 2,92-2,71 (2H, m), 2,49-2,34 (1H, m)
212	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,29 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,13-7,03 (1H, m), 7,02-6,62 (5H, m), 4,85 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,99-3,85 (1H, m), 3,50-3,33 (2H, m), 3,00-2,65 (3H, m), 2,51-2,40 (1H, m), 1,97-1,82 (1H, m), 1,71-1,53 (1H, m)
213	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,20 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 9Hz), 7,01-6,61 (6H, m), 6,31 (1H, d, J = 8Hz), 5,70 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 4Hz), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,95-3,80 (1H, m), 3,46-3,32 (2H, m), 3,26-3,14 (1H, m), 2,92-2,70 (2H, m), 2,50-2,35 (1H, m)
214	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,26 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 12Hz), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 7,29 (1H, d, J = 6Hz), 7,15-7,05 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 4,86 (1H, d, J = 4Hz), 4,26 (2H, t, J = 6Hz), 3,99-3,86 (1H, m), 3,49-3,34 (2H, m), 2,98-2,66 (3H, m), 2,55-2,40 (1H, m), 1,96-1,82 (1H, m), 1,70-1,55 (1H, m)
215	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 9,17 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 12Hz), 7,29 (1H, d, J = 6Hz), 6,97 (1H, s), 6,88-6,73 (2H, m), 6,32 (1H, d, J = 8Hz), 5,72 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 4Hz), 4,26 (2H, t, J = 6Hz), 3,95-3,82 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 3,25-3,15 (1H, m), 2,94-2,74 (2H, m), 2,50-2,47 (1H, m)
216	<i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2Hz), 8,01 (1H, d, J = 9Hz), 7,88 (1H, d, J = 8Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,36 (1H, d, J = 8Hz), 7,25 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,26 (1H, t, J = 6Hz), 4,85 (2H, d J = 6Hz), 4,30 (2H, t, J = 6Hz), 3,43 (2H, t, J = 6Hz)
218	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,46-7,36 (1H, m), 7,32-7,12 (3H, m), 7,10-6,94 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 8Hz), 6,18 (1H, s), 4,37-4,21 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 4,00-3,86 (1H, m), 3,38-3,17 (4H, m), 2,88 (1H, dd, J = 4, 16Hz), 2,71 (1H, d, J = 16Hz), 2,53-2,40 (1H, m), 2,32-2,16 (2H, m)
219	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,46-7,36 (1H, m), 7,33-7,12 (3H, m), 7,10-6,94 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 8Hz), 6,18 (1H, s), 4,37-4,22 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 4,00-3,86 (1H, m), 3,39-3,20 (4H, m), 2,89 (1H, dd, J = 4, 16Hz), 2,71 (1H, d, J = 16Hz), 2,52-2,40 (1H, m), 2,31-2,18 (2H, m)
220*	( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> ) 7,72-7,60 (1H, m), 7,48-7,38 (1H, m), 7,29-7,13 (4H, m), 7,09-6,94 (2H, m), 6,20 (1H, s), 4,25 (2H, t, J = 6Hz), 3,38-3,18 (2H, m), 3,12-2,98 (1H, m), 2,91-2,79 (1H, m), 2,71 (2H, s), 2,30-2,17 (2H, m), 1,98-1,72 (2H, m), 1,40 (3H, s)
221	( <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub> ) 10,05 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 6Hz), 7,63 (1H, d, J = 8Hz), 7,51 (1H, d, J = 6Hz), 7,45 (1H, d, J = 8Hz), 7,30 (1H, s), 6,59 (1H, s), 4,24 (2H, t, J = 6Hz), 3,16 (2H, t, J = 7Hz),

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	2,49 (3H, s), 2,18-2,02 (2H, m)
226	(DMSO- $d_6$ ) 8,33-8,22 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,23 (1H, s), 7,08-6,89 (3H, m), 6,22 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 4Hz), 4,19 (2H, t, J = 6Hz), 4,00-3,86 (1H, m), 3,46-3,25 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 7Hz), 3,04-2,64 (6H, m), 2,12-1,98 (2H, m), 1,95-1,81 (1H, m), 1,67-1,52 (1H, m)
227*	(DMSO- $d_6$ ) 8,24-8,12 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9Hz), 7,23 (1H, s), 7,12-7,02 (2H, m), 6,96-6,86 (1H, m), 6,24 (1H, s), 4,81 (1H, t, J = 4Hz), 4,17 (2H, t, J = 6Hz), 3,99-3,82 (1H, m), 3,46-2,65 (9H, m), 2,11-1,95 (2H, m), 1,94-1,81 (1H, m), 1,66-1,49 (1H, m), 1,15 (3H, d, J = 5Hz)
229	(DMSO- $d_6$ ) 9,62 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8Hz), 7,20 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 8Hz), 6,97-6,85 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,35 (1H, dd, J = 9, 2Hz), 4,32 (1H, t, J = 5Hz), 4,21 (1H, t, J = 6Hz), 3,78-3,60 (2H, m), 3,58-3,47 (1H, m), 3,38-3,23 (2H, m), 3,20-3,00 (3H, m), 2,16-1,83 (6H, m)
231*	(DMSO- $d_6$ ) 8,37-8,18 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46-7,36 (2H, m), 7,27 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 9Hz), 6,44 (1H, s), 5,00 (1H, t, J = 6Hz), 4,31 (2H, d, J = 6Hz), 4,28-4,18 (4H, m), 3,79 (2H, t, J = 5Hz), 3,17 (2H, t, J = 7Hz), 2,16-2,05 (2H, m)
233	(DMSO- $d_6$ ) 9,89 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 2Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2, 6Hz), 6,59 (1H, d, J = 8 Hz), 6,40 (1H, s), 4,77 (1H, t, J = 5Hz), 4,21 (2H, t, J = 6Hz), 4,10 (2H, t, J = 4Hz), 3,67-3,57 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 4Hz), 3,30 (2H, t, J = 7Hz), 3,16 (2H, t, J = 7Hz), 2,16-2,02 (2H, m)
234	(DMSO- $d_6$ ) 10,23 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 2Hz), 7,56 (1H, d, J = 8Hz), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7,28 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 9Hz), 6,43 (1H, s), 4,98 (1H, t, J = 6Hz), 4,60 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 6Hz), 3,92 (2H, t, J = 6Hz), 3,62 (2H, dt, J = 6, 6Hz), 3,18 (2H, t, J = 6Hz), 2,19-2,06 (2H, m)
235	(DMSO- $d_6$ ) 9,43 (1H, s), 7,78-7,60 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 8Hz), 7,13-7,04 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 7Hz), 6,53 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 3Hz), 4,82 (2H, s), 4,01-3,85 (3H, m), 3,41-3,25 (2H, m), 2,96-2,82 (2H, m), 2,81-2,67 (1H, m), 2,58-2,40 (1H, m), 1,98-1,82 (1H, m), 1,69-1,54 (1H, m)
236	(DMSO- $d_6$ ) 9,34 (1H, s), 7,77-7,58 (3H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 7Hz), 6,49 (1H, s), 6,32 (1H, d, J = 8Hz), 5,71 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 4Hz), 4,81 (2H, s), 3,94 (2H, t, J = 5Hz), 3,95-3,81 (1H, m), 3,48-3,15 (3H, m), 2,92-2,70 (2H, m), 2,42 (1H, dd, J = 8, 16Hz)
237	(DMSO- $d_6$ ) 9,45 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8Hz), 7,76 (1H, d, J = 8Hz), 7,66 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,13-7,01 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8Hz), 5,10 (2H, s), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 4,76 (2H, s), 3,97-3,85 (1H, m), 2,96-2,81 (2H, m), 2,81-2,67 (1H, m), 2,50-2,39 (1H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,70-1,55 (1H, m)
238*	(DMSO- $d_6$ ) 9,40 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8Hz), 7,61 (1H, d, J = 8Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,14-7,01 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 7Hz), 4,84 (1H, d, J = 4Hz), 4,42 (2H, t, J = 6Hz), 3,98-3,83 (1H,

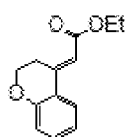
EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <*: 270MHz>
	m), 3,46-3,34 (2H, m), 2,97-2,65 (3H, m), 2,51-2,34 (1H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,70-1,53 (1H, m)
239*	(DMSO- $d_6$ ) 9,39 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8Hz), 7,64 (1H, d, J = 8Hz), 7,35 (1H, d, J = 8Hz), 7,13-7,01 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 6,71 (1H, s), 4,83 (1H, d, J = 4Hz), 4,34 (2H, t, J = 6Hz), 3,98-3,81 (1H, m), 3,19-3,01 (2H, m), 2,95-2,63 (3H, m), 2,56-2,38 (1H, m), 2,21-2,06 (2H, m), 1,94-1,78 (1H, m), 1,68-1,50 (1H, m)
240	(CDCl <sub>3</sub> ) 9,67 (1H, s), 7,67-7,58 (1H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 7,32-7,07 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 7Hz), 6,62 (1H, s), 4,27-4,13 (1H, m), 3,09-2,80 (4H, m), 2,60 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,13-2,01 (1H, m), 1,91-1,64 (2H, m), 1,60 (6H, m)
241	(DMSO- $d_6$ ) 9,38 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8Hz), 7,39 (1H, d, J = 8Hz), 7,31 (1H, d, J = 8Hz), 7,17 (1H, s), 7,13-7,04 (1H, m), 7,03 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 3,98-3,87 (1H, m), 3,48-3,30 (2H, m), 2,97-2,81 (2H, m), 2,81-2,67 (1H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 1,94-1,83 (1H, m), 1,69-1,53 (1H, m), 1,33 (6H, s)
242	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,55 (2H, m), 7,32-6,92 (5H, m), 6,50 (1H, s), 4,30-4,13 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,10-2,80 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 7, 16Hz), 2,14-2,01 (1H, m), 1,91-1,65 (2H, m), 1,38 (6H, s)
243	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,80-7,55 (2H, m), 7,32-6,92 (5H, m), 6,49 (1H, s), 4,30-4,13 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,10-2,80 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 8, 16Hz), 2,14-2,01 (1H, m), 1,91-1,65 (2H, m), 1,38 (6H, s)
244	(DMSO- $d_6$ ) 9,29 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8Hz), 7,31 (1H, d, J = 8Hz), 7,16 (1H, s), 6,99 (1H, s), 6,89-6,79 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8Hz), 6,32 (1H, d, J = 8Hz), 5,71 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 4Hz), 3,94-3,82 (1H, m), 3,57-3,13 (3H, m), 2,92-2,71 (2H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 1,32 (6H, s)
245	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,72-7,56 (1H, m), 7,33-6,98 (5H, m), 6,53-6,42 (2H, m), 4,37-4,26 (1H, m), 4,00-3,88 (1H, m), 3,48-3,22 (4H, m), 2,90 (1H, dd, J = 5, 16Hz), 2,78-2,66 (1H, m), 2,52-2,37 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s)
246	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,74-7,54 (1H, m), 7,34-6,93 (5H, m), 6,56-6,40 (2H, m), 4,38-4,26 (1H, m), 4,02-3,85 (1H, m), 3,47-3,21 (4H, m), 2,90 (1H, dd, J = 4, 16Hz), 2,78-2,66 (1H, m), 2,52-2,37 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s)
247*	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,86 (1H, dd, J = 2, 4Hz), 8,06 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7,91 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9Hz), 7,60-7,53 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 8Hz), 7,35-7,12 (4H, m), 6,19 (1H, s), 4,30-4,22 (2H, m), 2,67-2,59 (2H, m), 2,22-2,12 (2H, m)
248	(DMSO- $d_6$ ) 9,32 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 12Hz), 7,38 (1H, d, J = 8Hz), 7,32 (1H, d, J = 6Hz), 7,15-7,04 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8Hz), 6,62 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 4,19 (2H, t, J = 6Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,12 (2H, t, J = 6Hz), 2,99-2,67 (3H, m), 2,62-2,40 (1H, m), 2,15-2,00 (2H, m), 1,96-1,80 (1H, m), 1,73-1,52 (1H, m)
251	(DMSO- $d_6$ ) 9,41 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,37-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,13-7,06 (1H, m), 7,04

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	(1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8Hz), 4,85 (1H, d, J = 4Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,47 (2H, s), 2,97-2,67 (3H, m), 2,57-2,42 (1H, m), 2,28-1,97 (4H, m), 1,95-1,76 (2H, m), 1,74-1,54 (2H, m)
252	(DMSO- $d_6$ ) 9,32 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8Hz), 7,38-7,29 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,90-6,81 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8Hz), 6,33 (1H, d, J = 8Hz), 5,72 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 4Hz), 3,94-3,82 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,27-3,17 (1H, m), 2,92-2,75 (2H, m), 2,69-2,38 (1H, m), 2,30-1,98 (4H, m), 1,91-1,59 (2H, m)
253	(DMSO- $d_6$ ) 13,11 (1H, s), 10,19 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7Hz), 7,65 (1H, d, J = 8Hz), 7,46 (1H, d, J = 7Hz), 7,33-7,22 (3H, m), 6,71 (1H, s), 4,24 (2H, t J = 6Hz), 3,21 (2H, t, J = 7Hz), 2,20-2,08 (2H, m)
254	(DMSO- $d_6$ ) 12,64 (1H, s), 10,20 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,67-7,53 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8Hz), 7,30 (1H, s), 7,15-7,06 (1H, m), 6,53 (1H, s), 4,25 (2H, t J = 6Hz), 3,23 (2H, t, J = 6Hz), 2,22-2,08 (2H, m)

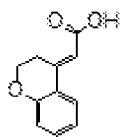
【0271】

【Tabell 37】

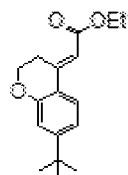
Tabell 5-1



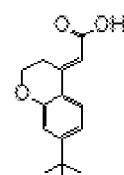
EKSEMPEL 1-1



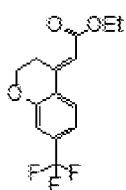
EKSEMPEL 1-2



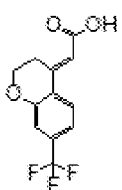
EKSEMPEL 3-1



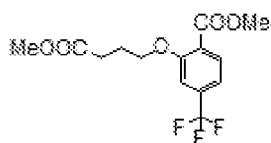
EKSEMPEL 3-2



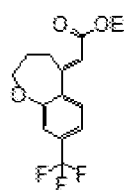
EKSEMPEL 6-3



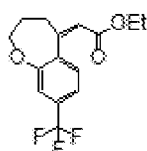
EKSEMPEL 6-4



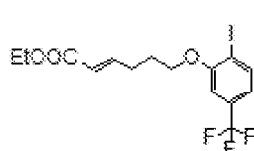
EKSEMPEL 9-2



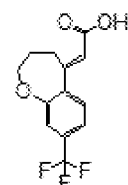
EKSEMPEL 9-4a



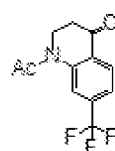
EKSEMPEL 9-4b



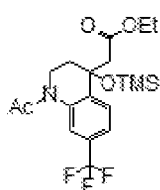
EKSEMPEL 9B-2



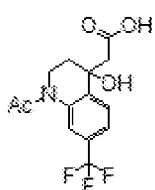
EKSEMPEL 9-5



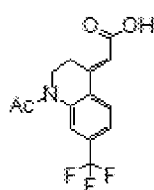
EKSEMPEL 4B-3



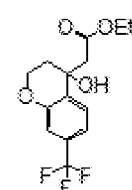
EKSEMPEL 4B-4



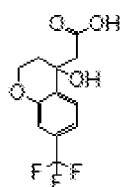
EKSEMPEL 4B-5



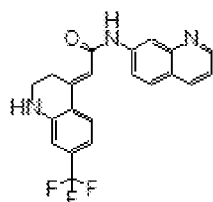
EKSEMPEL 4B-6



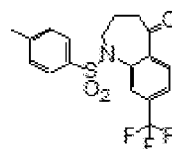
EKSEMPEL 70A-2



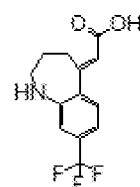
EKSEMPEL 70A-3



EKSEMPEL 73-4



EKSEMPEL 190-5

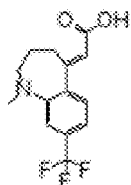


EKSEMPEL 191-2

【0272】

【Tabell 38】

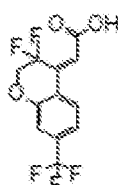
Tabell 5 – 2



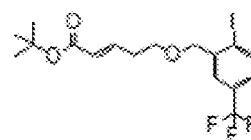
EKSEMPEL 198-1



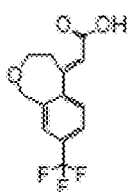
EKSEMPEL 217-1



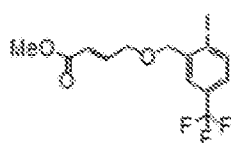
EKSEMPEL 217-3



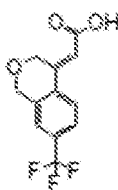
EKSEMPEL 235-8



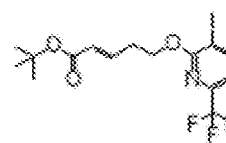
EKSEMPEL 235-10



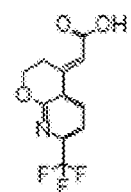
EKSEMPEL 237-2



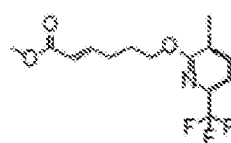
EKSEMPEL 237-9



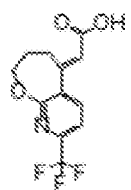
EKSEMPEL 238-3



EKSEMPEL 238-5



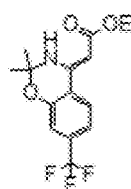
EKSEMPEL 239-2



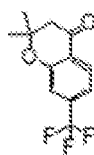
EKSEMPEL 239-4



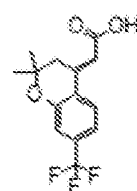
EKSEMPEL 240-3



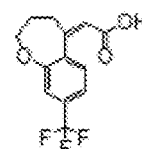
EKSEMPEL 240-6



EKSEMPEL 241-2



EKSEMPEL 241-5



EKSEMPEL 248-1

【0273】

【Tabell 39】

Tabell 6 – 1

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
1-1*	( $CDCl_3$ ) 7,61 (1H, dd, J = 1, 8Hz) , 7,32-7,23 (1H, m) , 6,98-6,84 (2H, m) , 6,34 (1H, t, J = 2Hz) , 4,24 (2H, t, J = 6Hz) , 4,21 (2H, q, J = 7Hz) , 3,39 (2H, dt, J = 2, 6Hz) , 1,32 (3H, t, J = 7Hz)
1-2*	( $DMSO-d_6$ ) 7,76 (1H, dd, J = 2, 8Hz) , 7,35-7,26 (1H, m) , 6,98-6,89 (1H, m) , 6,87 (1H, dd, J = 1, 8Hz) , 6,38 (1H, s) , 4,19 (2H, t, J = 6Hz) , 3,26 (2H, t, J = 6Hz)
3-1*	( $CDCl_3$ ) 7,55 (1H, d, J = 9Hz) , 6,96 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 6,89 (1H, d, J = 2Hz) , 6,31 (1H, t, J = 2Hz) , 4,23 (2H, t, J = 6Hz) , 4,20 (2H, q, J = 7Hz) , 3,38 (2H, dt, J = 2, 6Hz) , 1,32 (3H, t, J = 7Hz) , 1,30 (9H, s)
3-2*	( $CDCl_3$ ) 7,57 (1H, d, J = 9Hz) , 6,99 (1H, dd, J = 2, 9Hz) , 6,90 (1H, d, J = 2Hz) , 6,35 (1H, s) , 4,24 (2H, t, J = 6Hz) , 3,43-3,34 (2H, m) , 1,30 (9H, s)
6-3*	( $CDCl_3$ ) 7,69 (1H, d, J = 9Hz) , 7,18-7,08 (2H, m) , 6,40 (1H, s) , 4,28 (2H, t, J = 6Hz) , 4,22 (2H, q, J = 7Hz) , 3,41 (2H, t, J = 6Hz) , 1,33 (3H, t, J = 7Hz)
6-4*	( $DMSO-d_6$ ) 8,01 (1H, d, J = 8Hz) , 7,27-7,20 (2H, m) , 6,52 (1H,s) , 4,27 (2H, t, J = 6Hz) , 3,28 (2H, d, J = 6Hz)
9-2	( $CDCl_3$ ) 7,86 (1H, d, J = 8Hz) , 7,23 (1H, d, J = 8Hz) , 7,17 (1H, s) , 4,14 (2H, t, J = 6Hz) , 3,92 (3H, s) , 3,70 (3H, s) , 2,61 (3H, t, J = 7Hz) , 2,17 (2H, tt, J = 6, 7Hz)
9-4a*	( $CDCl_3$ ) 7,39 (1H, d, J = 8Hz) , 7,24-7,20 (2H, m) , 6,15 (1H, s) , 4,23 (2H, q, J = 7Hz) , 4,22 (2H, t, J = 6Hz) , 3,19 (2H, t, J = 7Hz) , 2,26-2,15 (2H, m) , 1,33 (3H, t, J = 7Hz)
9-4b	( $CDCl_3$ ) 7,38-7,14 (3H, m) , 5,98 (1H, s) , 4,21(2H, t, J = 6Hz) , 4,05 (2H, q, J = 7Hz) , 2,58 (2H, t, J = 6Hz) , 2,18-2,06 (2H, m) , 1,26 (3H, t, J = 7Hz)
9B-2	( $CDCl_3$ ) 7,89 (1H, d, J = 8Hz) , 7,13-6,84 (3H, m) , 5,91 (1H, dt, J = 2, 16Hz) , 4,19 (2H, q, J = 7Hz) , 4,08 (2H, t, J = 6Hz) , 2,60-2,44 (2H, m) , 2,12-1,97 (2H, m) , 1,29 (3H, t, J = 7Hz)
9-5*	( $CDCl_3$ ) 7,42 (1H, d, J = 8Hz) , 7,28-7,18 (2H, m) , 6,19 (1H,s) , 4,23 (2H, t, J = 6Hz) , 3,22 (2H, t, J = 6Hz) , 2,30-2,16 (2H, m)
48-3	( $CDCl_3$ ) 8,14 (1H, d, J = 8Hz) , 7,89 (1H, s) , 7,51 (1H, d, J = 8Hz) , 4,25 (2H, t, J = 6Hz) , 2,86 (2H, t, J = 6Hz) , 2,39 (3H, s)
48-4	( $CDCl_3$ ) 7,65 (1H, d, J = 8Hz) , 7,62 (1H, bs) , 7,43 (1H, d, J = 8Hz) , 4,12-3,98 (3H, m) , 3,75-3,60 (1H, m) , 2,71 (2H, s) , 2,60 (1H, ddd, J = 5, 6, 13Hz) , 2,27 (3H, s) , 2,15-2,01 (1H, m) , 1,19 (3H, t, J = 7Hz) , 0,09 (9H, s)
48-5*	( $CDCl_3$ ) 7,73 (1H, d, J = 8Hz) , 7,66 (1H, bs) , 7,48 (1H, d, J = 8Hz) , 4,15-3,98 (1H, m) , 3,66-3,49 (1H, m) , 2,85 (1H, d,

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) <* : 270MHz>
	J = 16Hz) , 2,71 (1H, d, J = 16Hz) , 2,42-2,24 (1H, m) , 2,28 (3H, s) , 2,15-2,01 (1H, m)
48-6	( $CDCl_3$ ) 7,81 (1H, d, J = 8Hz) , 7,74 (1H, bs) , 7,47 (1H, d, J = 8Hz) , 6,46 (1H, t, J = 2Hz) , 3,87 (2H, t, J = 6Hz) , 3,41 (2H, dt, J = 2, 6Hz) , 2,30 (3H, s)
70A-2*	( $CDCl_3$ ) 7,81 (1H, d, J = 8Hz), 7,21-7,05 (2H, m), 4,41-4,14 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 16Hz), 2,72 (1H, d, J = 16Hz), 2,29-2,21 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7Hz)
70A-3*	( $CDCl_3$ ) 7,56 (1H, d, J = 8Hz), 7,22-7,14 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 1Hz), 4,40-4,18 (2H, m), 3,13 (1H, d, J = 16Hz), 2,81 (1H, d, J = 16Hz), 2,27 (2H, t, J = 6Hz)
73-4	( $CDCl_3$ ) 8,89 (1H, dd, J = 2, 4Hz), 8,18-8,00 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 9Hz), 7,69-7,53 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 4, 8Hz), 6,92-6,83 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,40 (1H, s), 4,43-4,34 (1H, m), 3,54-3,33 (4H, m)
190-5 *	( $CDCl_3$ ) 7,82 (1H, d, J = 8Hz), 7,72 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8Hz), 7,73-7,20 (3H, m), 3,88 (2H, t, J = 7Hz), 2,53-2,47 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,07-1,97 (2H, m)
191-2*	( $CDCl_3$ ) 7,33 (1H, d, J = 8Hz), 6,95 (1H, d, J = 8Hz), 6,83 (1H, s), 6,16 (1H, s), 3,28 (2H, t, J = 6Hz), 3,19 (2H, t, J = 7Hz), 2,25-2,12 (2H, m)
198-1*	( $CDCl_3$ ) 7,34 (1H, d, J = 8Hz), 6,97 (1H, d, J = 8Hz), 6,92 (1H, s), 6,14 (1H, s), 3,27 (2H, t, J = 6Hz), 3,14 (2H, t, J = 7Hz), 3,05 (3H, s), 2,25-2,14 (2H, m)
217-1	( $CDCl_3$ ) 8,10 (1H, d, J = 8Hz), 7,40 (1H, d, J = 8Hz), 7,37 (1H, s), 4,64 (2H, t, J = 12Hz)
217-3	( $CDCl_3$ ) 7,96 (1H, d, J = 9Hz), 7,30-7,20 (2H, m), 6,48 (1H, s), 4,44 (2H, t, J = 11Hz)
235-8*	( $CDCl_3$ ) 7,94(1H, d, J = 8Hz), 7,67 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8Hz), 6,90 (1H, dt, J = 7, 16Hz), 5,86 (1H, d, J = 16Hz), 4,50 (2H, s), 3,71 (2H, t, J = 6Hz), 2,62-2,49 (2H, m), 1,48 (9H, s)
235-10	( $DMSO-d_6$ ) 12,6 (1H, bs) , 7,72-7,62 (2H, m) , 7,58 (1H, d, J = 9Hz) , 6,07 (1H, s) , 4,79 (2H, s) , 3,93 (2H, t, J = 6Hz) , 3,19 (2H, t, J = 6Hz)
237-2	( $CDCl_3$ ) 7,96(1H, d, J = 8Hz), 7,70 (1H, s), 7,31-7,21 (1H, m), 7,03 (1H, dt, J = 4, 16Hz), 6,17 (1H, dt, J = 2, 16Hz), 4,55 (2H, s), 4,32 (2H, dd, J = 2, 4Hz), 3,77 (3H, s)
237-9	( $DMSO-d_6$ ) 12,6 (1H, bs) , 8,14 (1H, d, J = 8Hz) , 7,69-7,60 (2H, m), 6,58 (1H, s) , 5,00 (2H, s) , 4,75 (2H, s)
238-3*	( $CDCl_3$ ) 8,17 (1H, d, J = 8Hz), 7,02-6,68 (2H, m), 5,90 (1H, dt, J = 2, 16Hz), 4,49 (2H, t, J = 7Hz), 2,74-2,60 (2H, m), 1,50 (9H, s)
238-5*	( $DMSO-d_6$ ) 12,61 (1H, bs), 8,54 (1H, d, J = 9Hz), 7,49 (1H, d, J = 9Hz), 6,63 (1H, s), 4,40 (2H, t, J = 7Hz), 3,33-3,27 (2H, m)
239-2*	( $CDCl_3$ ) 8,17 (1H, d, J = 8Hz), 7,10-6,95 (2H, m), 5,90 (1H, dt, J = 2, 16Hz), 4,42 (2H, t, J = 7Hz), 3,73 (3H, s), 2,52-2,36 (2H,

EKSEMPEL	NMR-data ( $\delta$ : ppm) < * : 270MHz >
	m), 2,08-1,90 (2H, m)
239-4*	( $CDCl_3$ ) 7,85 (1H, d, J = 8Hz), 7,39 (1H, d, J = 8Hz), 6,27 (1H, s), 4,39 (2H, t, J = 6Hz), 3,23 (2H, t, J = 7Hz), 2,39-2,26 (2H, m)
240-3	( $CDCl_3$ ) 8,43 (1H, d, J = 8Hz), 8,28 (1H, bs), 7,30 (1H, dd, J = 1, 8Hz) , 7,18 (1H, d, J = 1Hz), 1,68 (6H, s)
240-6	( $CDCl_3$ ) 8,92 (1H, bs) , 7,67 (1H, d, J = 8Hz) , 7,23 (1H, d, J = 8Hz) , 7,18 (1H, s) , 5,25 (1H, s), 4,17 (2H, q,, J = 7Hz), 1,60 (6H, s), 1,31 (3H, t, J = 7Hz)
241-2	( $CDCl_3$ )7,96 (1H, d, J = 8Hz), 7,28-7,12 (2H, m), 2,77 (2H, s), 1,48 (6H, s)
241-5*	( $CDCl_3$ )7,68 (1H, d, J = 9Hz), 7,19-7,07 (2H, m), 6,47 (1H, s), 3,28 (2H, s), 1,39 (6H, s)
248-1	( $DMSO-d_6$ ) 12,26 (1H, bs), 7,40-7,23 (3H, m), 6,04 (1H, s), 4,15 (2H, t, J = 6Hz), 2,53 (2H, t, J = 6Hz), 2,10-1,94 (2H, m)

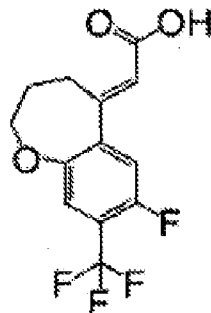
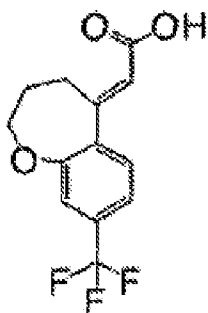
**P a t e n t k r a v**

1. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av
  - (i) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-yliden)-N-(7-  
5 hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
  - (ii) (E)-5-2-(7-trifluormetyl-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-  
tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
  - (iii) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-  
(indan-1-ol-4-yl)acetamid;
  - 10 (iv) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-  
(indan-2-ol-4-yl)acetamid;
  - (v) (E)-2-(8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5(2H)-yliden)-N-  
(indan-1-ol-6-yl)acetamid;
  - (vi) (E)-2-(7-klor-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-  
15 tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
  - (vii) (E)-2-(7-trifluormetoksy-kroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-  
tetrahydronaftalen-1-yl) acetamid;
  - (viii) (E)-2-(7-trifluormetyl-2,2-dimetylkroman-4-yliden)-N-(7-hydroksy-  
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
  - 20 (ix) (E)-2-(7-fluor-8-trifluormetyl-3,4-dihydrobenzo[b]oksepin-5-(2H)-  
yliden)-N-(7-hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid;
  - (x) (E)-2-(7-trifluormetyl)spiro[kroman-2,1'-cyklobutan]-4-yliden)-N-(7-  
hydroksy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid,  
eller en optisk isomer derav eller et salt derav.
- 25
2. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én av forbindelsene ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som en aktiv bestanddel, samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.
- 30
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, som ytterligere omfatter minst ett annet medikament.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvor det minst ene andre medikament er valgt fra gruppen bestående av en opioid agonist, gabapentin, pregabalin, et antidepressjonsmedikament, et antiepileptisk medikament, et antiarytmisk  
35 medikament, en NSAID, et anti-inflammatorisk medikament og en COX2-inhibitor.

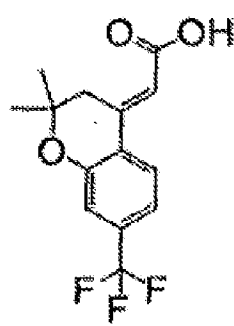
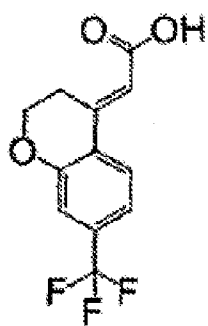
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, hvor opioid-agonisten er morfin, antidepressjonsmedikamentet er duloksetin eller amitriptylin, det antiepileptiske medikament er karbamazepin eller fenytoin, det antiarytmiske medikament er meksiletin, NSAID-medikamentet er diklofenac, indometacin, ibuprofen eller naproksen og COX-2-inhibitoren er celebrex.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvor det ytterligere medikament er et medikament anvendt innen et område valgt fra gruppen bestående av kronisk reumatisk artritt, KOLS, allergiske sykdommer, overaktiv blære og urininkontinens.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvor medikamentene anvendt innen området kronisk reumatisk artritt er NSAID-forbindelser, sykdomsmodifiserende anti-reumatiske medikamenter, anti-TNF- $\alpha$  antistoff, oppløselige TNF- $\alpha$  reseptorer, steroider eller immuno-undertrykkende midler, hvor medikamentene anvendt innenfor området KOLS eller allergiske sykdommer er  $\beta$ -reseptoragonister eller steroider, og medikamentet anvendt innenfor området overaktiv blære og urininkontinens er et anticholinergisk medikament.
8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 2-7 for forebygning eller behandling av sykdommer og tilstander valgt fra gruppen bestående av akutt smerte; kronisk smerte; nevropatisk smerte; post-terapeutisk nevralggi; trigeminal nevralggi; smerter i korsryggen; smerte etter skade på ryggmargen; bensmerte; causalgia; diabetisk nevralggi; smerte forårsaket av ødem; brannskader; forstuinger; benbrudd og liknende; smerte etter kirurgiske operasjoner; skapulohumeral periartritt; osteoartritt; artritt; reumatisk artrittsmerte; inflammatorisk smerte; kreftsmerte; migrene; hodepine; tannverk; nevralggi; muskelsmerte; hyperalgesia; smerte forårsaket av angina pectoris, menstruasjon og liknende; nevropati; nerveskade; nevrodegenerering; kronisk obstruktive lungesykdom (KOLS); astma; luftveishypersensitivitet; åndenød, hoste; rhinitt; inflammasjon i slimhinner så som øyne; nervøs dermatitt; inflammatorisk hudsykdom så som psoriasis og eksem; ødem; allergiske sykdommer; gastroduodenale sår; ulcerativ kolitt; irriterabel tarmsyndrom; Crohns sykdom, urininkontinens; vannlatingstranginkontinens; overaktiv blære; cystitis; nefritt; pankreatitt; uveitis; splanknopati; iskemi; apopleksi; dystonia; fedme; septicemia og pruritus.

9. Forbindelse valgt fra en hvilken som helst av

5



10



eller et salt derav.