



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340487

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 271/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20075693	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.05.09 PCT/US2006/17983
(22)	Inng.dag	2007.11.08	(85)	Videreføringsdag	2007.11.08
(24)	Løpedag	2006.05.09	(30)	Prioritet	2005.05.10, US, 60/679,507
(41)	Alm.tilgj	2008.02.07			
(45)	Meddelt	2017.05.02			
(73)	Innehaver	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, US-DE19803 WILMINGTON, USA			
(72)	Oppfinner	Andrew P Combs, 329 East Doe Run Road, US-PA19348 KENNET SQUARE, USA Eddy Wai Yue, 9 Altemus Drive, US-PA19350 LANDENBERG, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Modulerende forbindelser av indolamin 2,3-dioksygenase, farmasøytisk sammensetning og metode for modulering av aktiviteten til indoleamin-2,3-dioksygenase.			
(56)	Anførte publikasjoner	ANDRIANOV, V. G. ET AL, "Synthesis, structure, and rearrangement of 4-aminofurazan-3-carboxylic acid amidoximes", DATABASE CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1994:270259, ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII (1993), 29(5), 1062-6 ANDRIANOV, V. G. ET AL, "4-Aminofurazan-3-carboxamidoxime cyclization reactions", DATABASE CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1995:393128KHIMIYA GETEROTSIKICHESKIKH SOEDINENII,(4),534-8(1994) SHEREMETEV, A. B. ET AL, "Synthesis of secondary and tertiary aminofurazans", DATABASE CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 2004:589877RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN (TRANSLATION OF IZVESTIYA AKADEMII NAUK, SERIYA KHIMICHESKAYA) , 53(3), 596-614 (2004), BELIK, A. V. ET AL, "Descriptor .nu.'cp-aided study of the rearrangement of 1-oxa-2-azoles", DATABASE CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1995:326366ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII , 30(5), 757-9 (1994) ROMANOVA, T. V. ET AL, "Synthesis and reactivity of azidoximes: III. 1-Azido(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)aldoxime in the cycloaddition reaction", RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (TRANSLATION OF ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII) , 39(4), 574-578 (2003) WO 9730047 A JP S60193968 A JP S58208275 A JP H026453 A WO 9714686 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår modulatorer av indolamin-2,3-dioksygenase (IDO), så vel som preparater og farmasøytiske metoder derav.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår modulatorer av indolamin-2,3-dioksygenase (IDO), farmasøytisk sammensetning og metode for modulering av aktiviteten til indoleamine 2,3-dioksygenase.

5 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Tryptofan (Trp) er en essensiell aminosyre nødvendig for biosyntesen av proteiner, niacin og neurotransmitteren 5-hydroksytryptamin (serotonin). Enzymet indolamin-2,3-dioksygenase (også kjent som INDO eller IDO) katalyserer de første og hastighets-begrensende trinn i nedbrytningen av L-tryptofan til N-formyl-kynurenin. I humane celler er utarming av Trp som et resultat av IDO-aktivitet en prominent gamma interferon (IFN- γ)-induserbar antimikrobiell effektor-mekanisme. IFN- γ -stimulering fremkaller aktivisering av IDO, som fører til utarming av Trp, og derved stanser veksten av Trp-avhengige intracellulære patogener så som *Toxoplasma gondii* og *Chlamydia trachomatis*. IDO-aktivitet har også en antiproliferativ effekt på mange tumorceller og IDO-induksjon er observert *in vivo* under avvisning av allogene tumorer, som indikerer en mulig rolle for dette enzym i tumor-avvisningsprosess (Daubener, et al., 1999, Adv. Exp. Med. Biol., 467: 517-24; Taylor, et al., 1991, FASEB J., 5: 2516-22).

Det har vært observert at HeLa-celler samdyrket med perifere blod-lymfocytter (PBL) oppnår en immuno-hemmende fenotype gjennom oppregulering av IDO-aktivitet. En reduksjon i PBL-proliferasjon etter behandling med interleukin-2 (IL2) ble antatt å være resultat av IDO frigjort av tumor-celler som respons på IFNG-sekresjon av PBL. Denne effekten ble reversert ved behandling med 1-metyl-tryptofan (1MT), en spesifikk IDO-inhibitor. Det ble foreslått at IDO-aktivitet i tumorceller kan tjene til å svekke antitumor-responser (Logan, et al., 2002, Immunology, 105: 478-87).

Nylig har en immunoregulerende rolle for Trp-utarming fått meget oppmerksomhet. Mange bevislinjer indikerer at IDO er involvert i induksjon av immun-toleranse. Undersøkelser av pattedyr-graviditet, tumor-resistens, kroniske infeksjoner og autoimmune sykdommer har vist at celler som uttrykker IDO kan undertrykke T-celle-responser og fremme toleranse. Akselerert Trp-katabolisme er observert ved sykdommer og lidelser forbundet med cellulær immun-aktivisering, så som infeksjon, ondartet sykdom, autoimmune sykdommer og AIDS, så vel som under graviditet. For eksempel er økede nivåer av IFN og forhøyede nivåer av urinære Trp-metabolitter observert ved autoimmune sykdommer; det har vært postulert at systemisk eller lokal utarming av Trp som forekommer ved autoimmune sykdommer kan være relatert til degenerasjons- og magrings-symptomer på disse sykdommer. Til støtte for denne hypotesen ble høye nivåer av IDO observert i celler isolert fra synovia fra artrittiske ledd. IFN er også forhøyet hos human immunsvikt-virus- (HIV) pasienter og økende IFN-nivåer er forbundet med en forverret prognose. Således ble det foreslått at IDO blir fremkalt kronisk ved HIV-infeksjon og blir ytterligere øket ved opportunistiske infeksjoner og at det kroniske tap av Trp initierer mekanismer ansvarlig for kakeksi, demens og diaré og muligens immunundertrykking hos AIDS-pasienter (Brown, et al., 1991, Adv. Exp. Med. Biol., 294: 425-35). For dette formål er det nylig vist at IDO-hemning kan forbedre nivåene av virus-spesifikke T-celler og

samtidig redusere antallet viralt infiserte makrofager i en musemodell av HIV (Portula et al., 2005, Blood, 106:2382-90).

IDO er antatt å spille en rolle ved de immunosuppressive prosesser som forhindrer føtal avvisning in utero. For mer enn 40 år siden ble det observert at, under graviditet, overlever det genetisk uensartede pattedyr-conceptus til tross for hva som ville bli forutsagt ved vev-transplantasjons-immunologi (Medawar, 1953, Symp. Soc. Exp. Biol. 7: 320-38). Anatomisk separering av mor og foster og antigen immaturitet av fosteret kan ikke fullstendig forklare føtal allograft-overlevelse. Nyere oppmerksomhet har fokusert på immunologisk toleranse hos moren. Fordi IDO er uttrykt av humane syncytiotrofoblast-celler og systemisk tryptofan-konsentrasjon faller under normal graviditet, ble hypotesen fremsatt at IDO-ekspresjon ved den maternelle-føtale grenseflate er nødvendig for å forhindre immunologisk avvisning av de føtale allografter. For å teste denne hypotesen ble gravide mus (som bærer syngene eller allogene fostere) eksponert for 1MT og en rask, T-celle-fremkalt avvisning av alle allogene concepti ble observert. Således ved katabolisering av tryptofan, synes pattedyr-conceptus å undertrykke T-celle-aktivitet og forsvare seg mot avvisning, og blokkering av tryptofan katabolisme under murin graviditet tillater maternelle T-celler å provosere føtal allotransplantatavvisning (Munn, et al., 1998, Science 281: 1191-3).

Ytterligere bevis for en tumoral immun-resistens-mekanisme basert på tryptofan- nedbrytning av IDO kommer fra observasjonen at de fleste humane tumorer konstitutivt uttrykker IDO og at ekspresjon av IDO av immunogene mus-tumorer forhindrer deres avvisning av preimmuniserte mus. Denne effekten blir ledsaget av en mangel på akkumulering av spesifikke T-celler på tumorstedet og kan delvis reverseres ved systemisk behandling av mus med en inhibitor for IDO, i fravær av merkbar toksisitet. Således ble det foreslått at effektiviteten av terapeutisk vaksinasjon av kreftpasienter kan forbedres ved ledsagende administrering av en IDO-inhibitor (Uyttenhove et al., 2003, Nature Med., 9: 1269-74). Det har også vært vist at IDO-inhibitor, 1-MT, kan synergere med kjemoterapeutiske midler for å redusere tumorvekst hos mus, hvilket indikerer at IDO-hemning også kan forbedre antitumoraktiviteten til konvensjonelle cytotoksiske terapier (Muller et al., 2005, Nature Med., 11:312-9).

En mekanisme som medvirker til immunologisk inresponsivitet mot tumorer kan være presentasjon av tumor-antigener av tolerogene vert APC. En underklasse av humane IDO-uttrykkende antigenpresenterende celler (APC) som kouttrykker CD123 (IL3RA) og CCR6 og hemmer T-celleproliferasjon er også beskrevet. Både modne og umodne CD123-positive dendritiske celler undertrykket T-celle aktivitet og denne IDO-undertrykkende aktivitet ble blokkert av 1MT (Munn, et al., 2002, Science 297: 1867-70). Det har også vært demonstrert at mus tumor-drenerende lymfeknuter (TDLN) inneholder en underklasse av plasmacytoid dendritiske celler (pDC) som konstitutivt uttrykker immunosuppressive nivåer av IDO. Til tross for at de omfatter bare 0,5% av lymfeknute-celler, *in vitro*, undertrykket disse pDC sterkt T-celle-responser på antigener presentert av pDC selv og også, på en dominant måte, undertrykket T-celle-responser på tredje-parts antigener presentert av ikke-suppressive APC. Innen populasjonen av pDC, segregerte majoriteten av den funksjonelle IDO-medierte suppressor-aktivitet

med en ny underklasse av pDC og samuttrykte B- linje markør CD19. Således ble hypotesen fremsatt at IDO-mediert undertrykkelse av pDCs i TDLN skaper et lokalt mikromiljø som er sterkt suppressivt for vert antitumor T-celle-responser (Munn, et al., 2004, J. Clin. Invest., 114(2): 280-90).

5 IDO nedbryter indolgruppen i tryptofan, serotonin og melatonin og initierer produksjon av neuroaktive og immunoregulerende metabolitter, kollektivt kjent som kynureniner. Ved lokal utarming av tryptofan og økning av proapoptotiske kynureniner, kan IDO uttrykt av dendritiske celler (DC) sterkt påvirke T-celleproliferasjon og overlevelse. IDO-induksjon i DC kan være en vanlig mekanisme for delesjons-toleranse drevet av regulatoriske T-celler. Fordi slike tolerogene responser kan forventes å operere
10 ved en rekke fysiopatologiske tilstander, kan tryptofan-metabolisme og kynurenin-produksjon representere en viktig grenseflate mellom immun- og nerve-systemer (Grohmann, et al., 2003, Trends Immunol., 24: 242-8). Ved tilstander med vedvarende immun-aktivering, er tilgjengelighet av fritt serum-Trp redusert og, som en konsekvens av redusert serotonin-produksjon, kan serotonerge funksjoner også være påvirket (Wirleitner, et al., 2003, Curr. Med. Chem., 10: 1581-91).

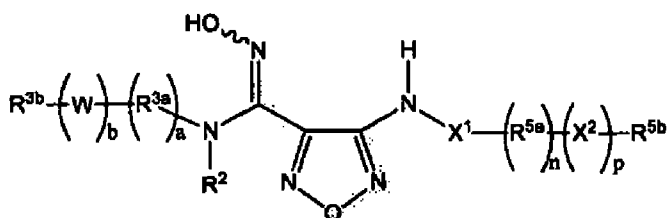
15 Det er interessant at administrering av interferon- α er observert å fremkalle nevropsykiatriske bivirkninger, så som depressive symptomer og endringer i kognitiv funksjon. Direkte innvirkning på serotonerg neurotransmisjon kan bidra til disse bivirkninger. I tillegg, fordi IDO-aktivering fører til reduserte nivåer av tryptofan, kan forløperen til serotonin (5-HT), IDO spille en rolle for disse nevropsykiatriske bivirkninger ved reduisering av sentral 5-HT-syntese. Videre har kynurenin-metabolitter så
20 som 3-hydroksy-kynurenin (3-OH-KYN) og kinolinsyre (KIN) toksiske effekter på hjernefunksjon. 3-OH-KYN er i stand til å produsere oksidativt stress ved å øke produksjon av reaktive oksygenarter (ROS) og KIN kan produsere overstimulering av hippokamp N-metyl-D-aspartat- (NMDA) reseptorer, som fører til apoptose og hippokamp atrofi. Både ROS overproduksjon og hippokamp atrofi forårsaket av NMDA-overstimulering er forbundet med depresjon (Wichers og Maes, 2004, J. Psychiatry Neurosci., 29: 11-17).
25 Således kan IDO-aktivitet spille en rolle ved depresjon.

Lavmolekylære inhibitorer av IDO er utviklet for å behandle eller forhindre IDO-relaterte sykdommer så som de beskrevet ovenfor. For eksempel angir PCT-Publikasjon WO 99/29310 metoder for å endre T-celle-mediert immunitet omfattende endring av lokale ekstracellulære konsentrasjoner av tryptofan og tryptofan-metabolitter, ved anvendelse av en inhibitor for IDO så som 1-metyl-DL-tryptofan, p-(3-
30 benzofuranyl)-DL- alanin, p-[3 -benzo(b)tienyl] -DL-alanin og 6-nitro-L-tryptofan) (Munn, 1999). Angitt i WO 03/087347 også publisert som europeisk patent 1501918, er metoder for å produsere antigenpresenterende celler for å forbedre eller redusere T-celle-toleranse (Munn, 2003). Forbindelser som har indolamin-2,3-dioksygenase- (IDO) hemmende aktivitet er videre angitt i WO 2004/094409; og U.S. patentsøknad publikasjon nr. 2004/0234623 angår metoder for behandling av et individ med kreft eller en
35 infeksjon ved administrering av en inhibitor for indolamin-2,3-dioksygenase i kombinasjon med andre terapeutiske modaliteter.

I lys av de eksperimentelle data som indikerer en rolle for IDO i immunundertrykkelse, tumor-resistens og/eller -avvisning, kroniske infeksjoner, HIV-infeksjon, AIDS (omfattende dens manifestasjoner så som kakeksi, demens og diaré), autoimmune sykdommer eller lidelser (så som revmatoid artritt) og immunologisk toleranse og forebygging av føtal avvisning *in utero*, er terapeutiske midler rettet mot undertrykking av tryptofan-nedbrytning ved å hemme IDO-aktivitet ønskelige. Inhibitorer av IDO kan anvendes for å aktivere T-celler og derfor forbedre T-celleaktivering når T-cellene er undertrykket ved graviditet, ondartet sykdom eller et virus så som HIV. Hemning av IDO kan også være en viktig behandlingsstrategi for pasienter med nevrologiske eller nevropsykiatriske sykdommer eller lidelser så som depresjon. Forbindelsene, preparatene og metodene her bidrar til å møte foreliggende behov for IDO-modulatorer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formelen:



I

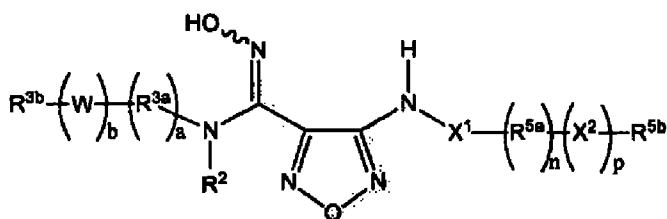
eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre preparater omfattende en forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre metode for modulering av aktiviteten til indoleamine 2,3-dioksygenase.

25 DETALJERT BESKRIVELSE

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgende en forbindelse med formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

W, X¹ og X² er uavhengig valgt fra (CR^aR^b)_t, (CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)(CR^aR^b)_u, (CR^aR^b)_uC(S)NR^c(CR^aR^b)_y,

$(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{S}(\text{O})(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{S}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$,
 $(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$, $(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$ og $(\text{CR}^a\text{R}^b)_u\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^c(\text{CR}^a\text{R}^b)_v$;

R^2 er H, C_{1-6} alkyl eller C_{3-7} cykloalkyl;

- 5 R^{3a} og R^{5a} er uafhængig valgt fra C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{P}(\text{R}^{f1})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e1})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e1}\text{R}^{f1}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e1}\text{OR}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{f1}$,

- 10 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{f1}$ og $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$;

R^{3b} er aryl eller heteroaryl hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{P}(\text{R}^{f1})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e1})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e1}\text{R}^{f1}$,

- 15 $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e1}\text{OR}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{f1}$ og $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$;

R^{5b} er H, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl hvor nevnte C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl er hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$,

- 20 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e1}$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{P}(\text{R}^{f1})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e1})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e1}\text{R}^{f1}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e1}\text{OR}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{f1}$ og $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$;

Cy^1 og Cy^2 er uafhængig valgt fra aryl, heteroaryl, cykloalkyl og heterocykloalkyl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4}

- 25 alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{f3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g3}\text{R}^{h3}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{f3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{g3}\text{R}^{h3}$, $\text{NR}^{g3}\text{R}^{h3}$, $\text{NR}^{g3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{h3}$, $\text{NR}^{g3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{P}(\text{R}^{f3})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e3})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e3}\text{R}^{f3}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e3}\text{OR}^{f3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{f3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{g3}\text{R}^{h3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{f3}$ og $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{g3}\text{R}^{h3}$;

R^a og R^b er uafhængig valgt fra H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocykloalkylalkyl,

- 30 CN, NO_2 , OR^{e4} , SR^{e4} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{f4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{g4}\text{R}^{h4}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{f4}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{g4}\text{R}^{h4}$, $\text{NR}^{g4}\text{R}^{h4}$, $\text{NR}^{g4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{h4}$, $\text{NR}^{g4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{NR}^{g1}\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^{g1}\text{R}^{h1}$, $\text{P}(\text{R}^{f4})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e4})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e4}\text{R}^{f4}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e4}\text{OR}^{f4}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{f4}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{g4}\text{R}^{h4}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{f4}$ og $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{g4}\text{R}^{h4}$;

R^c er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl eller cykloalkylalkyl;

- 35 R^d er H, OR^{d1} , CN eller NO_2 ;

R^{d1} er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl eller cykloalkylalkyl;

R^{e1} , R^{e3} , og R^{e4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, $(C_{1-6}$ alkoksy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl og heterocykloalkylalkyl;

5 R^{f1} , R^{f3} og R^{f4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl;

R^{g1} , R^{g3} og R^{g4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;

R^{h1} , R^{h3} og R^{h4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl,

10 cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;

eller R^{g1} og R^{h1} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

eller R^{g3} og R^{h3} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

15 eller R^{g4} og R^{h4} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

R^i er H, CN eller NO_2 ;

a er 0 eller 1;

b er 0 eller 1;

20 n er 0 eller 1;

p er 0 eller 1;

t er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

u er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og

v er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

25

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er fenyl eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen,

30 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt

35 derav, hvor a og b er begge 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor a er 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor b er 1.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt

5 derav, hvor R^{3b} er heteroaryl, eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

10 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er $(CR^aR^b)_t$ eller $(CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v$.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er H.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt

15 derav, hvor n er 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor p er 1.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H.

20 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er $(CR^3R^b)_t$ eller $(CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v$.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor a er 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt

25 derav, hvor b er 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er fenyl eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

30

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor b er 1.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 19 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er heteroaryl, eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra

35 halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og

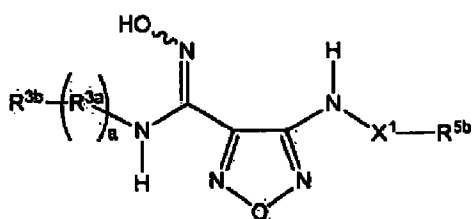


Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n og p er begge 0.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt

- 5 derav, hvor X^1 er $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_t$, $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_v$, $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_u\text{C(O)}\text{NR}^{\text{c}}(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_v$ eller $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_u\text{C(O)}\text{O}(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_v$.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 som har formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 10 X^1 er $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_t$ eller $(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})_v$;

R^{3a} er C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl, hver eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$,

- 15 $\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{P(R}^{\text{f1}})_2$, $\text{P(OR}^{\text{e1}})_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e1}}\text{OR}^{\text{f1}}$, S(O)R^{f1} , $\text{S(O)NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f1}}$ og $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$;

R^{3b} er aryl eller heteroaryl, hver eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$,

- 20 $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{P(R}^{\text{f1}})_2$, $\text{P(OR}^{\text{e1}})_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e1}}\text{OR}^{\text{f1}}$, S(O)R^{f1} , $\text{S(O)NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f1}}$ og $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$;

R^{5b} er H, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl; hvor nevnte C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl er hver eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,

- 25 C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{NR}^{\text{h1}}\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e1}}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{NR}^{\text{g1}}\text{C(=NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{P(R}^{\text{f1}})_2$, $\text{P(OR}^{\text{e1}})_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e1}}\text{OR}^{\text{f1}}$, S(O)R^{f1} , $\text{S(O)NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f1}}$ og $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{g1}}\text{R}^{\text{h1}}$;

Cy^1 og Cy^2 er uavhengig valgt fra aryl, heteroaryl, cykloalkyl og heterocykloalkyl, hver eventuelt

- 30 substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uavhengig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $\text{C(O)}\text{R}^{\text{f3}}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{\text{g3}}\text{R}^{\text{h3}}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{\text{e3}}$, $\text{OC(O)}\text{R}^{\text{f3}}$,

$\text{OC(O)NR}^{\text{g}^3}\text{R}^{\text{h}^3}$, $\text{NR}^{\text{g}^3}\text{R}^{\text{h}^3}$, $\text{NR}^{\text{g}^3}\text{C(O)R}^{\text{h}^3}$, $\text{NR}^{\text{g}^3}\text{C(O)OR}^{\text{e}^3}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$,
 $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(=NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{P(R}^{\text{f}^3}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{\text{e}^3}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e}^3}\text{R}^{\text{f}^3}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e}^3}\text{OR}^{\text{f}^3}$, $\text{S(O)R}^{\text{f}^3}$, $\text{S(O)NR}^{\text{g}^3}\text{R}^{\text{h}^3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f}^3}$ og
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{g}^3}\text{R}^{\text{h}^3}$;

- 5 R^{a} og R^{b} er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocykloalkylalkyl, CN, NO_2 , OR^{e^4} , SR^{e^4} , $\text{C(O)R}^{\text{f}^4}$, $\text{C(O)NR}^{\text{g}^4}\text{R}^{\text{h}^4}$, $\text{C(O)OR}^{\text{e}^4}$, $\text{OC(O)R}^{\text{f}^4}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{g}^4}\text{R}^{\text{h}^4}$, $\text{NR}^{\text{g}^4}\text{R}^{\text{h}^4}$, $\text{NR}^{\text{g}^4}\text{C(O)R}^{\text{h}^4}$, $\text{NR}^{\text{g}^4}\text{C(O)OR}^{\text{e}^4}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(=NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{P(R}^{\text{f}^4}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{\text{e}^4}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e}^4}\text{R}^{\text{f}^4}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e}^4}\text{OR}^{\text{f}^4}$, $\text{S(O)R}^{\text{f}^4}$, $\text{S(O)NR}^{\text{g}^4}\text{R}^{\text{h}^4}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f}^4}$ og $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{g}^4}\text{R}^{\text{h}^4}$;
- 10 R^{e^1} , R^{e^3} , og R^{e^4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, $(\text{C}_{1-6}$ alkoksy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl og heterocykloalkylalkyl;
 R^{f^1} , R^{f^3} og R^{f^4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl;
- 15 R^{g^1} , R^{g^3} og R^{g^4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;
 R^{h^1} , R^{h^3} og R^{h^4} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;
 eller R^{g^1} og R^{h^1} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet
- 20 heterocykloalkylgruppe;
 eller R^{g^3} og R^{h^3} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;
 eller R^{g^4} og R^{h^4} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;
- 25 R^{i} er H, CN eller NO_2 ;
 a er 0 eller 1;
 t er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
 u er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og
 v er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.
- 30 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3a} er C_{1-8} alkyl.
 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H, aryl eller heteroaryl; hvor nevnte aryl og heteroaryl er hver eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4}
- 35 halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e^1} , SR^{e^1} , $\text{C(O)R}^{\text{f}^1}$, $\text{C(O)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{C(O)OR}^{\text{e}^1}$, $\text{OC(O)R}^{\text{f}^1}$, $\text{OC(O)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(O)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(O)R}^{\text{f}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(O)OR}^{\text{e}^1}$, $\text{C(=NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{NR}^{\text{g}^1}\text{C(-NR}^{\text{i}}\text{)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{P(R}^{\text{f}^1}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{\text{e}^1}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{\text{e}^1}\text{R}^{\text{f}^1}$, $\text{P(O)OR}^{\text{e}^1}\text{OR}^{\text{f}^1}$, $\text{S(O)R}^{\text{f}^1}$, $\text{S(O)NR}^{\text{g}^1}\text{R}^{\text{h}^1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{f}^1}$ og

$S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

N-benzyl-4-(benzylamino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

4-[(Anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

5 *tert*-butyl 4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino]karbonylbenzyl}karbamat;

4-(aminometyl)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;

4-[(Benzylamino)karbonyl]amino}-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}morfolin-4-karboksamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid;

15 *tert*-butyl 4-{4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino]karbonylbenzyl}piperazin-1-karboksylat;

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(piperazin-1-ylmetyl)benzamid;

1-benzoyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-

20 yl}piperidin-4-karboksamid;

N(4)-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} - *N*(1)-fenylpiperidin-1,4-dikarboksamid;

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etyl-piperidin-4-karboksamid;

25 4-[(Benzoylamino)metyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-cyanofenoksy)acetamid;

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-

30 4-karboksamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-{[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

35 *N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 5 4-[(3-cyanobenzyl)amino]-*N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1H-tetrazol-5-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklopentanekarboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)arnino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metoksybenzamid;
- 2-klor-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 15 3-klor-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 4-klor-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-jodbenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-cyanobenzamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-{[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-{[4Fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-cyanobenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-cyanobenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-naftamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-naftamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-furamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-2-
- 35 karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-fenyl-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid;

- 4-(Acetylamino)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid
- tert*-butyl {4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino]karbonyl}benzyl}karbamat
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-2-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1*H*-imidazol-2-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,2,3-tiadiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,1-benzisoksazol-3-karboksamid;
- 4-(aminometyl)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-([(2-fenyletyl)amino]karbonyl)amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(cyklopentylamino)karbonyl]amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-([(3-cyanofenyl)amino]karbonyl)amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*EZ*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-*tert*-butyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksyacetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklopentanekarboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}butanamid;

- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metylpropanamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- 5 N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cykloheksanekarboksamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-
- 10 fenoksyacetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklobutankarboksamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metylbutanamid;
- 15 N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-pyridin-3-ylpropanamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}kinolin-6-karboksamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-
- 20 klorfenoksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-bromfenoksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-fluorfenoksy)acetamid;
- 25 N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-*tert*-butylfenoksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-klorfenoksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3,4-
- 30 diklorfenoksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-naftyloksy)acetamid;
- N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,3-diklorfenoksy)acetamid;
- 35 N -{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-klorfenoksy)-2-metylpropanamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-klorfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenoksy)acetamid;
- 10 Benzyl {4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} karbamat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} piperidin-1-karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({[(3-cyanofenyl)(metyl)amino]karbonyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 15 4-({[Benzyl(metyl)amino]karbonyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenylacetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenyl)acetamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenyl)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenyl)acetamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-cyanobenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-bromfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-bromfenyl)propanamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-fluorfenyl)propanamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-fluorfenyl)propanamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-metylfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-fluorfenyl)propanamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-metoksyfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-metoksyfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metoksyfenyl)propanamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metylfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]propanamid;
- 20 3-[2,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- 3-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-3-fenylpropanamid;
- 25 2-benzyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-[4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboksamid;
- 30 1-benzyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-karboksamid;
- 2-(benzyloksy)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(4-klorfenyl)cyklopentanekarboksamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-fenoksybenzamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4,6-triklorbenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-difenylacetamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(trifluormetoksy)benzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,4-dimetoksybenzamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-nitrofenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}bifenyl-4-karboksamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,6-diklorbenzyl)-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,6-dimetoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-nitrobenzamid;
- 25 5-brom-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-tienyl)acetamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-dimetylpropanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(morfolin-4-ylmetyl)benzamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(fenylacetyl)piperidin-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-
- 5 (metylsulfonyl)piperidin-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-pyridin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-nitrobenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-nitrobenzamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-isopropylpiperidin-4-karboksamid;
- tert*-butyl 4-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]-1,3-tiazol-2-yl}piperidin-1-karboksylat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenyl-1,3-tiazol-
- 15 4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-piperidin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-cyanofenoksy)acetamid;
- tert*-butyl 3-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]piperidin-1-karboksylat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-
- 25 nitrofenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-nitrofenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-nitrofenoksy)acetamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyridin-3-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,3-
- 35 tiazol-5-karboksamid;
- 2-amino-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyrazin-2-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}pyrrolidin-2-karboksamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-5-klor-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-karboksamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-metyl-1H-imidazol-2-karboksamid;
- 4-[(Acetylamino)metyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-piperidin-4-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-piperidin-4-karboksamid;
- 25 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid;
- 4-(benzylamino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etyl-piperidin-3-karboksamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-etyl-piperazin-1-karboksamid;
- 4-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperazin-1-karboksamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(1-etyl-piperidin-4-yl)-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1,3-tiazol-4-yl)metyl]amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(4-cyanobenzyl)amino]- *N*-hydroksey-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksey-4- {[(1-metyl piperidin-4-yl) metyl] amino} -1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

- 5 *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksey-4- {[4-(piperazin-1-yl) metyl] benzyl] amino} -1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4- ({ 4-[(4-etyl piperazin-1-yl) metyl] benzyl} amino)-*N'*-hydroksey-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksey-4-[(pyridin-4-yl) metyl] amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

10 og

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(3-cyanobenzyl)amino]-*N*-hydroksey-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

N-{ 4-[[(3-klorfenyl) amino] (hydrokseyimino) metyl] -1,2,5-oksadiazol-3-yl} -2-fenylacetamid;

- 15 *N*-{ 4-[[(3-klorfenyl) amino] (hydrokseyimino) metyl] -1,2,5-oksadiazol-3-yl} benzamid; og

N-{ 4-[(Benzylamino) (hydrokseyimino) metyl] -1,2,5-oksadiazol-3-yl} benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse i henhold til hvilket som helst et av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk

20 akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre metode for å modulere aktivitet til indolamin 2,3-dioksygenase omfattende kontakting av nevnte indolamin 2,3-dioksygenase ex vivo med forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28.

- 25 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre metode ifølge krav 29 hvor nevnte modulerings er inhibering.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre videre forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28 for anvendelse for å hemme immunundertrykkelse hos en pasient.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et

- 30 farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28 for anvendelse for behandling av kreft, viral infeksjon, depresjon, en neurodegenerativ lidelse, traume, aldersrelatert katarakt, organ transplantat avvisning eller en autoimmun sykdom hos en pasient.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32, for anvendelse ved behandling av kreft hos en pasient.

- 35 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32, hvor nevnte kreft er valgt fra kreft i kolon, pankreatisk kreft, brystkreft, prostatakreft, lungekreft, hjernekreft, eggstokk- kreft, cervikal kreft, testikkelkreft, nyrekreft, kreft i hode og hals, lymfom, leukemi og melanom.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32 for anvendelse i kombinasjon med en anti-kreft vaksine, et anti-viralt middel, et kjemoterapeutisk middel, en immunosuppressant, stråling, en anti-tumor vaksine, en anti-viral vaksine, cytokin terapi eller en

5 tyrosinkinase inhibitor.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 35, hvor nevnte cytokinterapi er IL-2.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 35, hvor nevnte kjemoterapeutiske middel er et cytotoxisk middel.

10 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32 for anvendelse i kombinasjon med et anti-CTLA-4 antistoff.

På forskjellige steder i foreliggende spesifisering, er substituenten i forbindelser ifølge oppfinnelsen beskrevet i grupper eller områder. Det er spesifikt ment at oppfinnelsen omfatter hver og hver individuelle subkombinasjon av medlemmer av slike grupper og områder. For eksempel er betegnelsen "C₁₋₆ alkyl"

15 spesifikt ment individuelt å angi metyl, etyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl og C₆ alkyl.

Det er videre ment at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er stabile. Som anvendt her angir "stabil" en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolering til en anvendelig grad av renhet fra en reaksjonsblanding og fortrinnsvis som er i stand til å formuleres til et effektivt terapeutisk middel.

20 Det skal videre forstås at visse trekk ved oppfinnelsen, som for klarhet er beskrevet i sammenheng med separate utførelsesformer, også anvendes i en kombinasjon i en enkel utførelsesform. Omvendt kan forskjellige trekk ved oppfinnelsen som for korthet er beskrevet i sammenheng med en enkel utførelsesform, også anvendes separat eller i hvilken som helst egnet subkombinasjon.

Som anvendt her menes betegnelsen "alkyl" å referere til en mettet hydrokarbongruppe som er lineær eller forgrenet. Eksempler på alkylgrupper omfatter metyl (Me), etyl (Et), propyl (for eksempel n-propyl og isopropyl), butyl (for eksempel n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (f.eks. n-pentyl, isopentyl, neopentyl) og lignende. En alkylgruppe kan inneholde fra 1 til ca. 20, fra 2 til ca. 20, fra 1 til ca. 10, fra 1 til ca. 8, fra 1 til ca. 6, fra 1 til ca. 4 eller fra 1 til ca. 3 karbonatomer.

Som anvendt her angir "alkenyl" en alkylgruppe som har én eller flere doble karbon-karbon bindinger. Eksempler på alkenylgrupper omfatter etenyl, propenyl og lignende.

30 Som anvendt her angir "alkynyl" en alkylgruppe som har én eller flere triple karbon-karbon-bindinger. Eksempler på alkynylgrupper omfatter etynyl, propynyl og lignende.

Som anvendt her angir "halogenalkyl" en alkylgruppe som har én eller flere halogensubstituenten. Eksempler på halogenalkylgrupper omfatter CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ og lignende.

Som anvendt her er "karbocyklyl" grupper mettede (dvs. inneholder ingen dobbel- eller trippel- bindinger) eller umettede (dvs. inneholder én eller flere dobbel- eller trippelbindinger) cykliske hydrokarbongrupper. Karbocyklylgrupper kan være mono- eller polycykliske (f.eks. som har 2, 3 eller 4 kondenserte ringer eller spirocykliske grupper). Eksempler på karbocyklylgrupper omfatter syklopropyl,

cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklopentenyl, 1,3-cyklopentadienyl, cykloheksenyl, norbornyl, norpinyll, norkarnyl, adamantyl, fenyl og lignende. Karbocyklylgrupper kan være aromatiske (f.eks. "aryl") eller ikke-aromatiske (f.eks. "cykloalkyl"). I noen utførelsesformer kan

5 karbocyklylgrupper ha fra ca. 3 til ca. 30 karbonatomer, ca. 3 til ca. 20, ca. 3 til ca. 10 eller ca. 3 til ca. 7 karbonatomer.

Som anvendt her angir "aryl" monocykliske eller polycykliske (f.eks. som har 2, 3 eller 4 kondenserte ringer) aromatiske hydrokarboner så som for eksempel fenyl, naftyl, antracenyll, fenantrenyl, indanyll, indenyl og lignende. I noen utførelsesformer har arylgrupper fra 6 til ca. 20 karbonatomer.

10 Som anvendt her angir "cykloalkyl" ikke-aromatiske karbocykliske grupper omfattende cykliserte alkyl-, alkenyl- og alkynyl-grupper. Cykloalkylgrupper kan omfatte mono- eller polycykliske (f.eks. som har 2, 3 eller 4 kondenserte ringer) ringsystemer, omfattende spirocykliske grupper. I noen utførelsesformer kan cykloalkylgrupper ha fra 3 til ca. 20 karbonatomer, 3 til ca. 14 karbonatomer, 3 til ca. 10 karbonatomer eller 3 til 7 karbonatomer. Cykloalkylgrupper kan videre ha 0, 1, 2 eller 3 dobbeltbindinger og/eller 0, 1 eller 2

15 trippelbindinger. Også omfattet i definisjonen av cykloalkyl er grupper som har én eller flere aromatiske ringer kondensert (dvs. som har en binding felles) til cykloalkylringen, for eksempel benzo-derivater av pentan, penten, heksan og lignende. Ett eller flere ring-dannende karbonatomer i en cykloalkylgruppe kan være oksidert, for eksempel ha en okso- eller sulfid-substituent. Eksempler på cykloalkylgrupper omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl,

20 cykloheksadienyl, cykloheptatrienyl, norbornyl, norpinyll, norkarnyl, adamantyl og lignende.

Som anvendt her angir "heterocyklyl" eller "heterocyklisk gruppe" en mettet eller umettet cyklisk gruppe hvor én eller flere av de ring-dannende atomer er et heteroatom så som O, S eller N.

Heterocyklylgrupper omfatter mono- eller polycykliske ringsystemer. Heterocyklylgrupper kan være aromatiske (f.eks. "heteroaryl") eller ikke-aromatiske (f.eks. "heterocykloalkyl"). Heterocyklylgrupper kan

25 være karakterisert ved å ha 3-14, 3-12, 3-10, 3-7 eller 3-6 ring-dannende atomer. I noen utførelsesformer kan heterocyklylgrupper inneholde, i tillegg til minst ett heteroatom, fra ca. 1 til ca. 13, ca. 2 til ca. 10 eller ca. 2 til ca. 7 karbonatomer og kan være tilknyttet/bundet gjennom enten et karbonatom eller et heteroatom. I ytterligere utførelsesformer kan heteroatomet være oksidert (f.eks. ha en okso- eller sulfido-substituent) eller et nitrogenatom kan være kvaternisert. Eksempler på heterocyklylgrupper omfatter morfolino,

30 tiomorfolino, piperazinyll, tetrahydrofuranyll, tetrahydropyridinyll, 2,3-dihydrobenzofuryll, 1,3-benzodioksol, benzo-1,4-dioksan, piperidinyll, pyrrolidinyll, isoksazolidinyll, isotiazolidinyll, pyrazolidinyll, oksazolidinyll, tiazolidinyll, imidazolidinyll og lignende, så vel som hvilken som helst av gruppene listet opp nedenfor for "heteroaryl" og "heterocykloalkyl." Ytterligere eksempler på heterocykliske grupper omfatter pyrimidinyll, fenantridinyll, fenantrolinyll, fenazinyll, fenotiazinyll, fenoksatiinyll, fenoksazinyll, ftalazinyll, piperazinyll,

35 piperidinyll, 3,6-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, piperidonyll, 4-piperidonyll, piperonyll, pteridinyll, purinyll, pyranlyll, pyrazinyll, pyrazolidinyll, pyrazolinyll, pyrazolyl, pyridazinyll, pyridooksazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyll, pyridyl, pyrimidinyll, pyrrolidinyll,

pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-tia-diazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooksazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xantenyl, oktahydro-isokinolinyl, oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolidinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, kinazoliny, kinolinyl, 4H-kinoliziny, kinoksaliny, kinuklidiny, akridiny, azociny, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benzo-tiofenyl, benzoksazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benzotetrazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzimidazoliny, metylendioksyfenyl, morfoliny, naftyridiny, deca-hydrokinolinyl, 2H,6H-1,5,2ditiaziny, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, karboliny, kromanyl, kromenyl, cinnoliny, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indoliny, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isokromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isokinolinyl, isotiazolyl og isoksazolyl. Ytterligere eksempler på heterocykliske grupper omfatter azetidin-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, piperindin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, isokinol-2-yl, pyridin-1-yl, 3,6-dihydropyridin-1-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, 1,3,4,9-tetrahydrokarbolin-2-yl, tieno[2,3-c]pyridin-6-yl, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl, 1,2,4,4a,5,6-heksahydro-pyrazino[1,2-a]kinolin-3-yl, pyrazino[1,2-a]kinolin-3-yl, diazepam-1-yl, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[f]isokinolin-3-yl, 1,4,4a,5,6,10b-heksahydro-2H-benzo[f]isokinolin-3-yl, 3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-2-aza-cyklopenta[a]inden-2-yl og 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl, azepan-1-yl.

Som anvendt her angir en "heteroaryl" gruppe en aromatisk heterocyklisk gruppe som har minst ett heteroatom ringelement så som svovel, oksygen eller nitrogen. Heteroarylgrupper omfatter monocykliske og polycykliske (f.eks. som har 2, 3 eller 4 kondenserte ringer) systemer. Hvilket som helst ring-dannende N-atom i en heteroarylgruppe kan også være oksidert for å danne en N-oksogruppe. Eksempler på heteroarylgrupper omfatter uten begrensning, pyridyl, N-oksoypyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, kinolyl, isokinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrrol, oksazolyl, benzofuryl, benzotienyl, benzotiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, isotiazolyl, benzotienyl, purinyl, karbazolyl, benzimidazolyl, indoliny og lignende. I noen utførelsesformer har heteroarylgruppen fra 1 til ca. 20 karbonatomer og i ytterligere utførelsesformer fra ca. 3 til ca. 20 karbonatomer. I noen utførelsesformer inneholder heteroarylgruppen 3 til ca. 14, 3 til ca. 7 eller 5 til 6 ring-dannende atomer. I noen utførelsesformer har heteroarylgruppen 1 til ca. 4, 1 til ca. 3 eller 1 til 2 heteroatomer.

Som anvendt her angir "heterocykloalkyl" en ikke-aromatisk heterocyklisk gruppe hvor ett eller flere av de ring-dannende atomer er et heteroatom så som et O-, N- eller S-atom. Heterocykloalkylgrupper kan omfatte mono- eller polycykliske (f.eks. som har 2, 3 eller 4 kondenserte ringer) ringsystemer så vel som spirocykliske grupper. Eksempler på "heterocykloalkyl" grupper omfatter morfolino, tiomorfolino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioksole, benzo-1,4-

dioksan, piperidinyll, pyrrolidinyll, isoksazolidinyll, isotiazolidinyll, pyrazolidinyll, oksazolidinyll, tiazolidinyll, imidazolidinyll og lignende. Ring-dannende karbonatomer og heteroatomer i en heterocykloalkylgruppe kan eventuelt være substituert med okso eller sulfido. Også omfattet i definisjonen av heterocykloalkyl er grupper som har én eller flere aromatiske ringer kondensert (dvs. som har en binding felles) til den ikke-aromatiske heterocykliske ring, for eksempel ftalimidyl, naftalimidyl og benzoderivater av heterocykliske grupper så som indolen- og isoindolen-grupper. I noen utførelsesformer har heterocykloalkylgruppen fra 1 til ca. 20 karbonatomer og i ytterligere utførelsesformer fra ca. 3 til ca. 20 karbonatomer. I noen utførelsesformer inneholder heterocykloalkylgruppen 3 til ca. 20, 3 til ca. 14, 3 til ca. 7 eller 5 til 6 ring-dannende atomer. I noen utførelsesformer har heterocykloalkylgruppen 1 til ca. 4, 1 til ca. 3 eller 1 til 2 heteroatomer. I noen utførelsesformer inneholder heterocykloalkylgruppen 0 til 3 dobbeltbindinger. I noen utførelsesformer inneholder heterocykloalkylgruppen 0 til 2 trippelbindinger.

Som anvendt her omfatter "halogen" fluor, klor, brom og jod.

Som anvendt her angir "halogenalkyl" en alkylgruppe substituert med minst ett halogenatom.

Eksempler på halogenalkylgrupper omfatter fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl og lignende.

Som anvendt her angir "alkoksy" en -O-alkylgruppe. Eksempler på alkoksygrupper omfatter metoksy, etoksy, propoksy (for eksempel n-propoksy og isopropoksy), t-butoksy og lignende.

Som anvendt her angir "alkoksyalkyl" en alkylgruppe substituert med en alkoksygruppe.

Som anvendt her angir "halogenalkoksy" en -O-halogenalkylgruppe. Et eksempel på

halogenalkoksygruppe er OCF_3 .

Som anvendt her angir "arylalkyl" alkyl substituert med aryl og "cykloalkylalkyl" angir alkyl substituert med cykloalkyl. Et eksempel på en arylalkylgruppe er benzyl.

Som anvendt her angir "heteroarylalkyl" alkyl substituert med heteroaryl og "heterocykloalkylalkyl" angir alkyl substituert med heterocykloalkyl.

Som anvendt her angir "amino" NH_2 .

Som anvendt her angir "alkylamino" en aminogruppe substituert med en alkylgruppe.

Som anvendt her angir "dialkylamino" en aminogruppe substituert med to alkylgrupper.

Det vil forstås at når en substituent er vist strukturelt som en linker-gruppe, er den nødvendigvis minimum divalent. Når for eksempel variabelen R^{3a} med strukturen vist i Formel I er alkyl, skal

alkylgruppen forstås å være en alkyl-linker-gruppe så som $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}<$, etc.

Forbindelsene beskrevet her kan være asymmetriske (f.eks. ha ett eller flere stereosentere). Alle stereoisomerer, så som enantiomerer og diastereomerer, er omfattet hvis ikke annet er angitt. Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som inneholder asymmetrisk substituerte karbonatomer kan isoleres i optisk aktive eller racemiske former. Metoder for hvorledes fremstille optisk aktive former fra optisk aktive utgangsmaterialer er kjent på området, så som ved spaltning av racemiske blandinger eller ved stereoselektiv syntese. Mange geometriske isomerer av olefiner, $\text{C}=\text{N}$ dobbeltbindinger og lignende kan også være til stede i forbindelsene beskrevet her og alle slike stabile

isomerer er omfattet ved foreliggende oppfinnelse. Cis og trans geometriske isomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet og kan isoleres som en blanding av isomerer eller som separerte isomere former.

5 Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også omfatte tautomere former, så som keto-enol-tautomerer.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også omfatte alle isotoper av atomer som forekommer i mellomproduktene eller endelige forbindelser. Isotoper omfatter de atomer som har samme atomnummer men forskjellige massetall. For eksempel omfatter isotoper av hydrogen tritium og deuterium.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene beskrevet
 10 her. Som anvendt her angir "farmasøytisk akseptable salter" derivater av de beskrevne forbindelser hvor stamforbindelsen er modifisert ved omdannelse av en eksisterende syre- eller base-gruppe til dens saltform. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter, men er ikke begrenset til, mineral eller organiske syresalter av basiske rester så som aminer; alkali eller organiske salter av sure rester så som karboksylsyrer; og lignende. De farmasøytisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de konvensjonelle
 15 ikke-toksiske salter eller de kvaternære ammoniumsalter av stamforbindelsen dannet, for eksempel fra ikke-toksiske uorganiske eller organiske syrer. De farmasøytisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres fra stamforbindelsen som inneholder en basisk eller sur gruppe ved konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt kan slike salter fremstilles ved omsetning av den frie syre- eller baseformen av disse forbindelser med en støkiometrisk mengde av den passende base eller syre i vann eller i et organisk
 20 løsningsmiddel eller i en blanding av de to; generelt er ikke-vandige medier så som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril foretrukket. Lister over egnede salter finnes i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, s. 1418 og *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

Uttrykket "farmasøytisk akseptable" blir anvendt her for å referere til de forbindelser, materialer,
 25 preparater og/eller doseformer som er, innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse, egnet for anvendelse i kontakt med vevet til mennesker og dyr uten for høy toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller annet problem eller komplikasjon, som er i samsvar med et rimelig nytte/risiko-forhold.

Det er også omtalt prodrug av forbindelsene beskrevet her. Som anvendt her refererer "prodrug" til
 30 hvilke som helst kovalent bundede bærere som frigjør det aktive parentale medikament når administrert til et pattedyr. Prodrug kan fremstilles ved modifikasjon av funksjonelle grupper til stede i forbindelsene på en slik måte at modifikasjonene blir spaltet, enten ved rutinemessig manipulering eller *in vivo*, til stamforbindelsene. Prodrug omfatter forbindelser hvor hydroksyl-, amino-, sulfhydryl- eller karboksyl-grupper er bundet til hvilken som helst gruppe som, når administrert til et pattedyr, spaltes for å danne henholdsvis en fri hydroksyl-, amino-, sulfhydryl- eller karboksyl-gruppe. Eksempler på prodrug omfatter,
 35 men er ikke begrenset til, acetat-, formiat- og benzoat-derivater av alkohol og amin funksjonelle grupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Fremstilling og anvendelse av prodrug er beskrevet i T. Higuchi og V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 i A.C.S. Symposium Series og i *Bioreversible*

Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche,
Pergamon Press, 1987.

American Pharmaceutical Association and

5 Syntese

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles på en rekke måter kjent for fagfolk på området organisk syntese. Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved anvendelse av metodene som beskrevet nedenfor, sammen med syntese-

10 området.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer ved anvendelse av de følgende generelle metoder og prosedyrer. Det vil forstås at hvor typiske eller foretrukne prosessbetingelser (dvs. reaksjonstemperaturer, tider, molforhold av reaktanter, løsningsmidler, trykk, etc.) er gitt; kan andre prosessbetingelser også anvendes hvis ikke annet er angitt. Optimale

15 reaksjonsbetingelser kan variere med de spesielle reaktanter eller løsningsmiddel anvendt, men slike betingelser kan bestemmes av fagfolk på området ved rutinemessige optimaliseringsprosedyrer.

Prosessene beskrevet her kan overvåkes i henhold til hvilken som helst egnet metode kjent på området. For eksempel kan produktdannelse overvåkes ved spektroskopiske metoder, så som kjernemagnetisk resonans spektroskopi (f.eks. ^1H eller ^{13}C) infrarød spektroskopi, spektrofotometri (f.eks. UV-synlig) eller massespektrometri eller ved kromatografi så som høytytelse væske-kromatografi (HPLC) eller tynnskiktskromatografi.

20 eller tynnskiktskromatografi.

Fremstilling av forbindelser kan involvere beskyttelse og avbeskyttelse av forskjellige kjemiske grupper. Behovet for beskyttelse og avbeskyttelse og valg av passende beskyttelsesgrupper kan lett bestemmes av fagfolk på området. Kjemien til beskyttelsesgrupper kan finnes, for eksempel i Greene, et al.,

25 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Reaksjonene ved fremgangsmåtene beskrevet her kan utføres i egnede løsningsmidler som lett kan velges av fagfolk på området organisk syntese. Egnede løsningsmidler kan være hovedsakelig ikke-reaktive med utgangsmaterialene (reaktanter), mellomproduktene eller produktene ved temperaturene ved hvilke reaksjonene blir utført, dvs. temperaturer som kan være i området fra løsningsmidlets frysetemperatur til løsningsmidlets koketemperatur. En gitt reaksjon kan utføres i ett løsningsmiddel eller en blanding av mer enn ett løsningsmiddel. Avhengig av de spesielle reaksjonstrinn, kan egnede løsningsmidler for et spesielt reaksjonstrinn velges.

30 løsningsmidlets koketemperatur. En gitt reaksjon kan utføres i ett løsningsmiddel eller en blanding av mer enn ett løsningsmiddel. Avhengig av de spesielle reaksjonstrinn, kan egnede løsningsmidler for et spesielt reaksjonstrinn velges.

Spaltning av racemiske blandinger av forbindelser kan utføres ved hvilken som helst av en rekke metoder kjent på området. Et eksempel på en metode omfatter fraksjonert omkrystallisering ved anvendelse av en "chiral spaltende syre" som er en optisk aktiv, salt-dannende organisk syre. Egnede oppløsningsmidler for fraksjonerte omkrystalliserings-metoder er for eksempel optisk aktive syrer, så som D- og L-former av vinsyre, diacetylvinsyre, dibenzoylvinsyre, mandelsyre, epleysyre, melkesyre eller de

35 av en "chiral spaltende syre" som er en optisk aktiv, salt-dannende organisk syre. Egnede oppløsningsmidler for fraksjonerte omkrystalliserings-metoder er for eksempel optisk aktive syrer, så som D- og L-former av vinsyre, diacetylvinsyre, dibenzoylvinsyre, mandelsyre, epleysyre, melkesyre eller de

forskjellige optisk aktive kamfersulfonsyrer.

Spaltning av racemiske blandinger kan også utføres ved eluering på en kolonne pakket med et optisk aktivt spaltende middel (f.eks. dinitrobenzoylfenylglycin).

Egnet eluerings-løsningsmiddel-sammensetning kan bestemmes av fagfolk på området.

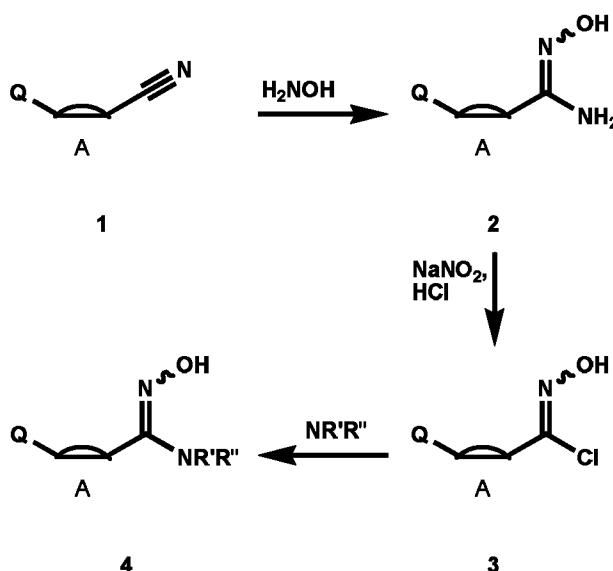
5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles for eksempel ved anvendelse av reaksjonsbaner og teknikker som beskrevet nedenfor.

Forbindelser med formel I kan syntetiseres av fagfolk på området. Et eksempel er vist i Skjema 1 (Q er $N\{(X^1)_m(R^{5a})_n(X^2)_pR^{5b}\}\{Y^1\}_q(R^{4a})_r(Y^2)_sR^{4b}\}$ og $NR'R''$ er $N(R^2)\{(R^{3a})_a(W)_bR^{3b}\}$). Nitriler (1) kan omdannes til amidoksimer (2). Klorering av amid-oksimer kan gi kloroksimer (3) som kan omsettes med en

10 rekke aminer for å gi substituerte amidoksimer (4).

15

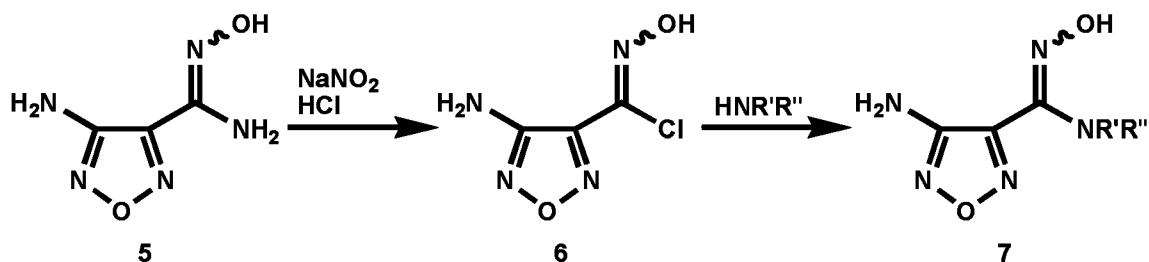
Skjema 1



Et eksempel på syntese av oksadiazol-kjerner er vist i Skjema 2. 4-amino-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid (5) [*J. Heterocycl. Chem.* (1965), 2, 253] kan omdannes til kloroksim 6 [*Synth. Commun.* (1988), 18, 1427]. Tilsetning av en rekke aminer til 6 kan gi substituerte amidoksimer (7).

20

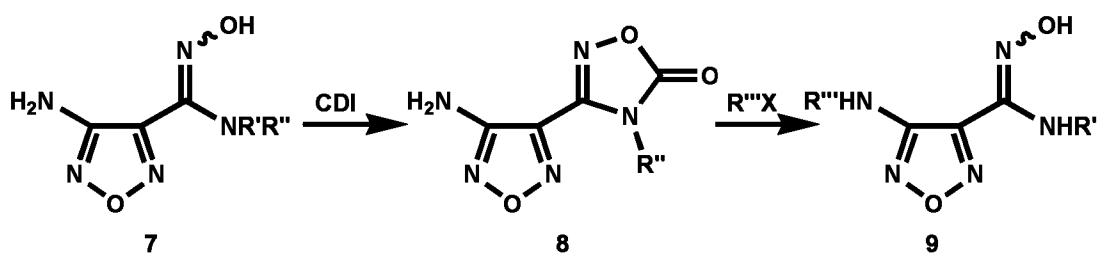
Skjema 2



Ytterligere forbindelser med formel I kan syntetiseres som vist i Skjema 3. Beskyttelse av amidoksim 7 kan gi 8 som kan omsettes med en rekke alkylhalogenider, syrehalogenider,

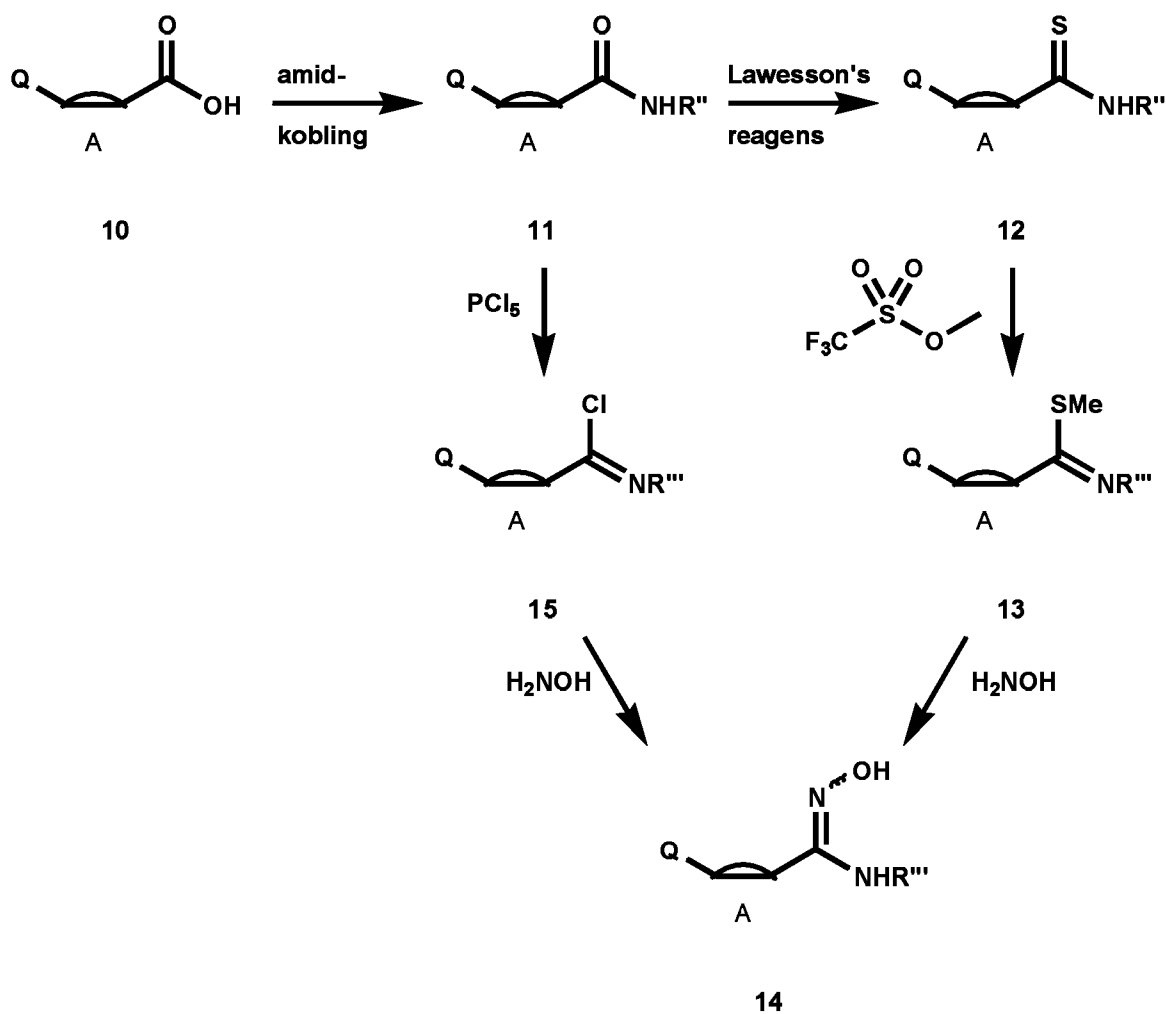
sulfonylhalogenider, isocyanater og halogenformiater, etc. (X er en utgående gruppe så som halogen), hvilket gir deres respektive alkylaminer, amider, sulfonamider, urinstoffer og karbamater (9).

Skjema 3



Amidoksimer kan også fremstilles som vist i Skjema 4. Kobling av en syre så som 10 med et amin kan gi amid 11. Amid 11 kan omdannes til tioamidet 12 som kan metyleres for å gi metyl-tioimidat 13. Omsetning av 13 med hydroksylamin kan gi amidoksim 14. Alternativt kan amidoksim 14 dannes fra klorimidat 15 som kan syntetiseres fra amid 11 ved anvendelse av fosfor-pentaklorid.

Skjema 4



Ytterligere amidoksimer kan syntetiseres som beskrevet i Skjema 5 (X er en utgående gruppe). Omleiring av amidoksim 7 kan gi 16 som kan omdannes til 17 med natriumnitritt i HCl. Omsetning av 17 med aminer kan gi forbindelser så som 18.

å bringe enzymet i kontakt med hvilken som helst ene eller flere av forbindelsene eller preparatene beskrevet her. I noen utførelsesformer kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse virke som inhibitorer av IDO. I ytterligere utførelsesformer kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes for å

5 modulere aktivitet til IDO i celle eller hos et individ med behov for modulerende av enzymet ved administrering av en modulerende (f.eks. hemmende) mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Det er beskrevet metoder for å hemme nedbrytning av tryptofan i et system inneholdende celler som uttrykker IDO så som vev, levende organisme eller cellekultur. I noen utførelsesformer tilveiebringer foreliggende oppfinnelse metoder for endring (f.eks. økning) av ekstracellulære tryptofan-nivåer hos et

10 pattedyr ved administrering av en effektiv mengde av en forbindelse eller preparat gitt her. Metoder for måling av tryptofan-nivåer og tryptofan-nedbrytning er rutinemessige på området.

Det er beskrevet metoder for å hemme immunundertrykkelse så som IDO-mediert immunundertrykkelse hos en pasient ved administrering til pasienten av en effektiv mengde av en forbindelse eller preparat angitt her. IDO-mediert immunundertrykkelse er forbundet med, for eksempel

15 kreft, tumorvekst, metastase, viral infeksjon, viral replikasjon, etc.

Det er mulig å behandle sykdommer forbundet med aktivitet eller ekspresjon, omfattende unormal aktivitet og/eller overekspresjon, av IDO hos et individ (f.eks. pasient) ved administrering til individet med behov for slik behandling av en terapeutisk effektiv mengde eller dose av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk preparat derav. Eksempler på sykdommer kan omfatte hvilken som helst

20 sykdom, lidelse eller tilstand som direkte eller indirekte er assosiert med ekspresjon eller aktivitet til IDO-enzymet, så som overekspresjon eller unormal aktivitet. En IDO-assosiert sykdom kan også omfatte hvilken som helst sykdom, lidelse eller tilstand som kan forhindres, forbedres eller kureres ved modulerende av enzymaktivitet. Eksempler på IDO-assosierte sykdommer omfatter kreft, viral infeksjon så som HIV-infeksjon, depresjon, neurodegenerative lidelser så som Alzheimer's sykdom og Huntington's sykdom,

25 traume, aldersrelaterte katarakter, organtransplantasjon (f.eks. organ-transplantat-avvisning) og autoimmune sykdommer omfattende astma, revmatoid artritt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis og systemisk lupus erythematosus. Eksempler på kreft som kan behandles ved metodene her omfatter kreft i kolon, bukspyttkjertel, bryst, prostata, lunge, hjerne, eggstokk, livmorhals, testikler, nyre, hode og hals, lymfom, leukemi, melanom og lignende.

Som anvendt her menes betegnelsen "celle" å referere til en celle som er *in vitro*, *ex vivo* eller *in vivo*. I noen utførelsesformer kan en *ex vivo* celle være del av en vevprøve tatt ut fra en organisme så som et pattedyr. I noen utførelsesformer kan en *in vitro* celle være en celle i en cellekultur. I noen

30 utførelsesformer er en *in vivo* celle en celle som lever i en organisme så som et pattedyr.

Som anvendt her angir betegnelsen "kontakting" å bringe sammen angitte grupper i et *in vitro* system eller et *in vivo* system. For eksempel omfatter "kontakting" av IDO-enzym med en forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse til et individ eller pasient, så

35

som et menneske, som har IDO, så vel som for eksempel innføring av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en prøve inneholdende et cellulært eller rensset preparat inneholdende IDO-enzymet.

Som anvendt her angir betegnelsen "individ" eller "pasient," anvendt om hverandre, hvilket som helst dyr, omfattende pattedyr, fortrinnsvis mus, rotter, andre gnagere, kaniner, hunder, katter, svin, kveg, sauer, hester eller primater og mest foretrukket mennesker.

Som anvendt her angir uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" den mengden av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som fremkaller den biologiske eller medisinske respons som søkes i et vev, system, dyr, individ eller menneske av en forsker, veterinær, medisinsk doktor eller annen kliniker, som omfatter én eller flere av de følgende:

(1) forhindring av sykdommen; for eksempel forhindring av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som kan være predisponert for sykdommen, tilstanden eller lidelsen men ennå ikke opplever eller oppviser patologien eller symptomatologien av sykdommen;

(2) hemning av sykdommen; for eksempel hemning av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som opplever eller som oppviser patologien eller symptomatologien av sykdommen, tilstanden eller lidelsen; og

(3) forbedring av sykdommen; for eksempel forbedring av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som opplever eller som oppviser patologien eller symptomatologien av sykdommen, tilstanden eller lidelsen (dvs. reversering av patologien og/eller symptomatologien) så som reduksjon av alvorlighetsgraden av sykdom.

Kombinasjonsterapi

Ett eller flere ytterligere farmasøytiske midler eller behandlingsmetoder så som for eksempel antivirale midler, kjemoterapeutika eller andre anti-kreft-midler, immun-forbedrere, immunosuppressive midler, stråling, anti-tumor og anti-virale vaksiner, cytokin-terapi (f.eks. IL2, GM-CSF, etc.) og/eller tyrosinkinase-inhibitorer kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for behandling av IDO-assosierte sykdommer, lidelser eller tilstander. Midlene kan kombineres ved foreliggende forbindelser i en enkel doseform eller midlene kan administreres samtidig eller sekvensielt som separate doseformer.

Egnede antivirale midler ment for anvendelse i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan omfatte nukleoside og nukleotide revers transkriptase-inhibitorer (NRTI), ikke-nukleoside revers transkriptase inhibitorer (NNRTI), proteaseinhibitorer og andre antivirale medikamenter.

Eksempler på egnede NRTI omfatter zidovudin (AZT); didanosin (ddI); zalcitabin (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabin [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (også betegnet beta-L-D4C og betegnet beta-L-2', 3'-dicleoksy-5-fluor-cytiden); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin-dioksolan); og lodenosin (FddA). Typisk egnede NNRTI omfatter nevirapin (BI-RG-587); delaviradin (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-

266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoksy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(fenylmetyl)-
(2,4(1H,3H)-pyrimidindion); og (+)-calanolid A (NSC-675451) og B. Typisk egnede proteaseinhibitorer
omfatter saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343);

5 amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; og AG-1 549. Andre
antivirale midler omfatter hydroksyurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusid og Yisum Project N. 11607.

Egnede kjemoterapeutiske eller andre anti-kreft-midler omfatter for eksempel alkyleringsmidler
(omfattende, uten begrensning, nitrogen-senneper, etylenimin-derivater, alkylsulfonater, nitrosourinstoffer
og triazener) så som uracil-sennep, klormetin, cyklofosfamid (CytosanTM), ifosfamid, melfalan, klorambucil,
10 pipobroman, trietylen-melamin, trietylentiofosforamin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin,
dakarbazin og temozolomid.

Egnede kjemoterapeutiske eller andre anti-kreft-midler omfatter for eksempel antimetabolitter
(omfattende, uten begrensning, folinsyre-antagonister, pyrimidinanaloger, purin-analoger og adenosin-
deaminase-inhibitorer) så som metotrexat, 5-fluoruracil, floxuridin, cytarabin, 6-merkaptopurin, 6-tioguanin,
15 fludarabin-fosfat, pentostatin og gemcitabin.

Egnede kjemoterapeutiske eller andre anti-kreft-midler omfatter videre for eksempel visse naturlige
produkter og deres derivater (for eksempel vinca-alkaloider, antitumor-antibiotika, enzymer, lymfokiner og
epipodofyllotoksiner) så som vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin,
doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TaxolTM), mitramycin, deoksyco-formycin,
20 mitomycin-C, L-asparaginase, interferoner (spesielt IFN- α), etoposid og teniposid.

Andre cytotoksiske midler omfatter navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin,
cyklofosfamid, ifosamid og droloxafin.

Også egnet er cytotoksiske midler så som epidofyllotoksin; et antineoplastisk enzym; en
topoisomerase-inhibitor; prokarbazin; mitoxantron; platina-koordinasjonskomplekser så som cis-platin og
25 karboplatin; biologisk respons-modifikatorer; vekst-inhibitorer; antihormonelle terapeutiske midler;
leucovorin; tegafur; og hematopoetiske vekstfaktorer.

Andre anti-kreft-midler omfatter antistoff terapeutiske midler så som trastuzumab (Herceptin),
antistoffer til kostimulerende molekyler så som CTLA-4, 4-1BB og PD-1 eller antistoffer til cytokiner (IL-
10, TGF- β , etc.).

30 Andre anti-kreft-midler omfatter også de som blokkerer immuncellemigrering så som antagonister til
kemokinreseptorer, omfattende CCR2 og CCR4.

Andre anti-kreft-midler omfatter også de som forbedrer immunsystemet så som adjuvantia eller
adoptiv T-celle-overføring.

Anti-kreft-vaksiner omfatter dendritiske celler, syntetiske peptider, DNA-vaksiner og rekombinante
35 virus.

Metoder for sikker og effektiv administrering av mesteparten av disse kjemoterapeutiske midler er
kjent for fagfolk på området. I tillegg er deres administrering beskrevet i standard litteratur. For eksempel er

administrering av mange av de kjemoterapeutiske midler beskrevet i "Physicians' Desk Reference" (PDR, f.eks. 1996 utgave, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Farmasøytiske formuleringer og doseformer

5 Når anvendt som farmasøytiske midler kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i form av farmasøytiske preparater som er en kombinasjon av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. Disse preparater kan fremstilles på en måte velkjent på det farmasøytiske området og kan administreres ved en rekke ruter, avhengig av hvorvidt lokal eller systemisk behandling er ønsket og av området som skal behandles. Administrering kan være topisk (omfattende oftalmisk og til slimhinnene

10 omfattende intranasal, vaginal og rektal levering), pulmonal (f.eks. ved inhalering eller insufflasjon av pulvere eller aerosol-preparater, omfattende ved forstøvning; intratrakealt, intranasalt, epidermalt og transdermalt), okulær, oral eller parenteral. Metoder for okulær levering kan omfatte topisk administrering (øyedråper), subkonjunktival, periokulær eller intravitreal injeksjon eller innføring med ballongkateter eller oftalmisk insersjon kirurgisk plassert i konjunktivalsekken. Parenteral administrering omfatter intravenøs,

15 intraarteriell, subkutan, intraperitoneal eller intramuskulær injeksjon eller infusjon; eller intrakraniell, f.eks. intratekal eller intraventrikulær, administrering. Parenteral administrering kan være i form av en enkel bolusdose eller kan for eksempel skje ved en kontinuerlig perfusjonspumpe. Farmasøytiske preparater og formuleringer for topisk administrering kan omfatte transdermale plasteryer, salver, losjoner, kremer, geler, dråper, suppositorier, spray-preparater, væsker og pulvere. Konvensjonelle farmasøytiske bærere, vandige,

20 pulveraktige eller oljeaktige baser, fortykningsmidler og lignende kan være nødvendig eller ønskelig.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også farmasøytiske preparater som inneholder, som den aktive bestanddel, én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ovenfor i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Ved fremstilling av preparatene ifølge oppfinnelsen blir den aktive bestanddel typisk blandet med et tilsetningsmiddel, fortynnet med et tilsetningsmiddel eller innelukket i en

25 slik bærer i form av for eksempel en kapsel, dosepose, papir eller annen beholder. Når tilsetningsmidlet tjener som et fortynningsmiddel, kan det være et fast stoff, halvfast eller flytende materiale, som virker som konstituent, bærer eller medium for den aktive bestanddel. Således kan preparatene være i form av tabletter, piller, pulvere, pastiller, doseposer, pulverkapsler, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, løsninger, siruper, aerosol-preparater (som et fast stoff eller i et flytende medium), salver inneholdende, for eksempel opptil 10

30 vekt% av den aktive forbindelse, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injiserbare løsninger og sterile pakkede pulvere.

Ved fremstilling av en formulering kan den aktive forbindelsen males for å gi den passende partikkelstørrelse før kombinerings med de andre bestanddeler. Hvis den aktive forbindelse er hovedsakelig uoppløselig, kan den males til en partikkelstørrelse på mindre enn 200 mesh. Hvis den aktive forbindelse er

35 hovedsakelig vannoppløselig, kan partikkelstørrelsen reguleres ved maling for å gi en hovedsakelig jevn distribusjon i formuleringen, f.eks. ca. 40 mesh.

Noen eksempler på egnede tilsetningsmidler omfatter laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, gummi akasie, kalsiumfosfat, alginater, tragant, gelatin, kalsium-silikat, mikrokrySTALLINSK cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vann, sirup og metylcellulose. Formuleringene kan i tillegg omfatte: smøremidler så som talk, magnesiumstearat og mineralolje; fuktemidler; emulgerings- og suspenderingsmidler; konserveringsmidler så som metyl- og propylhydroksy-benzoater; søtningsmidler; og smaksgivende midler. Preparatene ifølge oppfinnelsen kan formuleres for å gi rask, forlenget eller forsinket frigjøring av den aktive bestanddel etter administrering til pasienten ved anvendelse av prosedyrer kjent på området.

Preparatene kan formuleres i en enhetsdoseform, hvor hver dose inneholder fra ca. 5 til ca. 100 mg, mer vanlig ca. 10 til ca. 30 mg, av den aktive bestanddel. Betegnelsen "enhetsdoseformer" angir fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoser for mennesker og andre pattedyr, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av aktivt materiale beregnet for å gi den ønskede terapeutiske effekt, sammen med et egnet farmasøytisk tilsetningsmiddel.

Den aktive forbindelse kan være effektiv over et bredt doseområde og blir generelt administrert i en farmasøytisk effektiv mengde. Det vil imidlertid forstås at mengden av forbindelsen faktisk administrert vanligvis vil bli bestemt av en lege, i henhold til de relevante omstendigheter, omfattende lidelsen som skal behandles, den valgte administreringsvei, den aktuelle forbindelse administrert, alder, vekt og respons til den individuelle pasient, alvorlighetsgraden av pasientens symptomer og lignende.

For fremstilling av faste preparater så som tabletter, blir den prinsipale aktive bestanddel blandet med et farmasøytisk tilsetningsmiddel for å danne et faststoff preformuleringspreparat inneholdende en homogen blanding av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse. Ved angivelse av disse preformuleringspreparater som homogene, blir den aktive bestanddel typisk dispergert jevnt gjennom hele preparatet slik at preparatet lett kan underoppdeles i like effektive enhetsdoseformer så som tabletter, piller og kapsler. Denne faststoff-preformulering blir deretter underoppdelt i enhetsdoseformer av typen beskrevet ovenfor inneholdende fra for eksempel 0,1 til ca. 500 mg av den aktive bestanddel ifølge foreliggende oppfinnelse.

Preparatene, slik som tablettene eller pillene, ifølge foreliggende oppfinnelse kan belegges eller på annen måte formuleres for å gi en doseform som gir fordelene av forlenget virkning. For eksempel kan tabletten eller pillen omfatte en indre dose og en ytre dose komponent, idet den sistnevnte er i form av en kappe over førstnevnte. De to komponenter kan separeres av et enterisk lag som tjener til å motstå desintegrering i magen og tillate at den indre komponent passerer intakt inn i duodenum eller blir forsinket i frigjøring. En rekke materialer kan anvendes for slike enteriske lag eller belegg, idet slike materialer omfatter flere polymere syrer og blandinger av polymere syrer med slike materialer som skjellakk, cetylalkohol og cellulose-acetat.

De flytende former hvorved forbindelsene og preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan innføres for administrering oralt eller ved injeksjon omfatter vandige løsninger, hensiktsmessig smakstilsette

siruper, vandige eller oljeaktige suspensjoner og smakstilsatte emulsjoner med spiselige oljer så som bomullsfrøolje, sesamolje, kokosnøttolje eller jordnøttolje, så vel som eliksirer og lignende farmasøytiske konstituenten.

- 5 Preparater for inhalering eller insufflasjon omfatter løsninger og suspensjoner i farmasøytisk akseptable, vandige eller organiske løsningsmidler eller blandinger derav og pulvere. De flytende eller faste preparater kan inneholde egnede farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler som beskrevet ovenfor. I noen utførelsesformer blir preparatene administrert via oral eller nasal respiratorisk rute for lokal eller systemisk effekt. Preparater kan forstøves ved anvendelse av inerte gasser. Forstøvede løsninger kan pustes inn
- 10 direkte fra forstøvningsanordningen eller forstøvningsanordningen kan være bundet til et ansiktsmasketelt eller en pustemaskin med intermitterende positivt trykk. Løsnings-, suspensjons- eller pulver-preparater kan administreres oralt eller nasalt fra anordninger som leverer formuleringen på en passende måte.

- Mengden av forbindelse eller preparat administrert til en pasient vil variere avhengig av hva som blir administrert, formålet med administreringen, så som forebygging eller terapi, tilstanden til pasienten,
- 15 administreringsmetoden og lignende. Ved terapeutiske anvendelser, kan preparater administreres til en pasient som allerede lider av en sykdom i en mengde tilstrekkelig til å kurere eller i det minste delvis stanse symptomene på sykdommen og dens komplikasjoner. Effektive doser vil avhenge av sykdomslidelsen som behandles så vel som av bedømmelsen til behandlende kliniker avhengig av faktorer så som alvorlighetsgraden av sykdommen, alder, vekt og generell tilstand til pasienten og lignende.

- 20 Preparatene administrert til en pasient kan være i form av farmasøytiske preparater beskrevet ovenfor. Disse preparater kan steriliseres ved konvensjonelle steriliserings-teknikker eller kan sterilfiltreres. Vandige løsninger kan pakkes for anvendelse som de er eller lyofiliseres, idet det lyofiliserte preparat blir kombinert med en steril vandig bærer før administrering. pH av forbindelse-preparatene vil typisk være mellom 3 og 11, mer foretrukket fra 5 til 9 og mest foretrukket fra 7 til 8. Det vil forstås at anvendelse av
- 25 visse av foregående tilsetningsmidler, bærere eller stabiliseringsmidler vil resultere i dannelse av farmasøytiske salter.

- Den terapeutiske dose av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan variere i henhold til for eksempel den spesielle anvendelsen for hvilken behandlingen blir gjort, administreringsmetoden av forbindelsen, helsen og tilstanden til pasienten og bedømmelsen til foreskrivende lege. Andelen eller
- 30 konsentrasjonen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i et farmasøytisk preparat kan variere avhengig av flere faktorer omfattende dose, kjemiske karakteristika (f.eks. hydrofobisitet) og administreringsveien. For eksempel kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen gis i en vandig fysiologisk bufferløsning inneholdende ca. 0,1 til ca. 10% vekt/volum av forbindelsen for parenteral adminstrering. Noen typiske doseområder er fra ca. 1 µg/kg til ca. 1 g/kg kroppsvekt pr. dag. I noen utførelsesformer er doseområdet fra ca. 0,01 mg/kg til
- 35 ca. 100 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Dosen vil sannsynligvis avhenge av slike variabler som typen og graden av progresjon av sykdommen eller lidelsen, den totale helsestatus til den spesielle pasienten, den relative

biologiske effektivitet av forbindelsen valgt, formulering av tilsetningsmidlet og administreringsveien. Effektive doser kan ekstrapoleres fra dose-respons-kurver avledet fra *in vitro* eller dyremodell testsystemer.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også formuleres i kombinasjon med én eller flere ytterligere aktive bestanddeler som kan omfatte hvilket som helst farmasøytiske middel så som antivirale midler, vaksiner, antistoffer, immun-forbedrere, immun-suppressanter, anti-inflammatoriske midler og lignende.

Merkede forbindelser og forsøksmetoder

- 10 Det er videre beskrevet fluorescerende farge, spinn-merkede, tungmetall- eller radio-merkede forbindelser som ville være anvendelige ikke bare for avbildning, men også i forsøk, både *in vitro* og *in vivo*, for lokalisering og kvantifisering av IDO-enzym i vevprøver, omfattende humane og for å identifisere IDO-enzym-ligander ved hemningsbinding av en merket forbindelse. Det er beskrevet IDO-enzymforsøk som inneholder slike merkede forbindelser.

- 15 Det kan dannes isotopisk merkede forbindelser med formel I. En "isotopisk" eller "radio-merket" forbindelse er en forbindelse ifølge oppfinnelsen hvor ett eller flere atomer er erstattet eller substituert med et atom som har en atommasse eller massetall forskjellig fra atommassen eller massetallet typisk funnet i naturen (dvs. naturlig forekommende). Egnede radionuklider som kan innføres i forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter men er ikke begrenset til ^2H (også skrevet som D for deuterium), ^3H (også skrevet som T for tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I og ^{131}I . Radionuklidet som er innført i de foreliggende radio-merkede forbindelser vil avhenge av den spesifikke anvendelse av den radio-merkede forbindelse. For eksempel for *in vitro* IDO-enzym-merking og konkurranse forsøk, vil forbindelser som omfatter ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S eller generelt være mest anvendelige. For radio-avbildnings-anvendelser vil ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br eller ^{77}Br generelt
- 25 være mest anvendelige.

Det vil forstås at en "radio-merket" eller "merket forbindelse" er en forbindelse som har innført minst ett radionuklid. I noen utførelsesformer er radionuklidet valgt fra gruppen bestående av ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S og ^{82}Br .

- Syntese-metoder for innføring av radio-isotoper i organiske forbindelser er anvendbare for forbindelser ifølge oppfinnelsen og er velkjent på området.

- En radio-merket forbindelse kan anvendes i et screeningsforsøk for å identifisere/evaluere forbindelser. Generelt kan en ny-syntetisert eller identifisert forbindelse (dvs. testforbindelse) evalueres for dens evne til å redusere binding av den radio-merkede forbindelse ifølge oppfinnelsen til IDO-enzym. Følgelig korrelerer evnen til en testforbindelse til å konkurrere med den radio-merkede forbindelse for binding til IDO-enzym direkte med dens bindingsaffinitet.
- 35

Det er mulig å danne et farmasøytiske sett anvendelig for eksempel for behandling eller forebygging av IDO-assosierte sykdommer eller lidelser, fedme, diabetes og andre sykdommer referert til her som omfatter én eller flere beholdere inneholdende et farmasøytisk preparat omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Slike sett kan videre omfatte, om ønsket, én eller flere av forskjellige konvensjonelle farmasøytiske sett-komponenter, så som for eksempel beholdere med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, ytterligere beholdere, etc., som lett vil være klare for fagfolk på området. Instruksjoner, enten som insersjoner eller som merker, som indikerer mengder av komponentene som skal administreres, retningslinjer for administrering og/eller retningslinjer for blanding av komponentene, kan også være inkludert i settet.

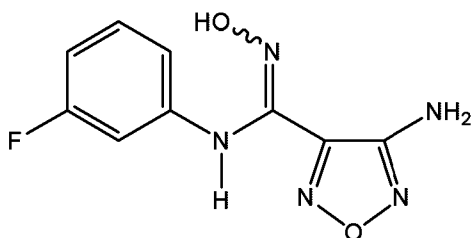
Oppfinnelsen vil bli beskrevet mer detaljert ved spesifikke eksempler. Eksempelforbindelsene nedenfor ble funnet å være inhibitorer av IDO i henhold til ett eller flere av forsøkene beskrevet her.

EKSEMPLER

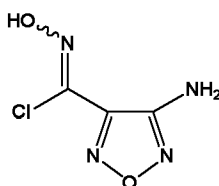
Som detektert ved ^1H NMR, inneholdt preparatene av eksempelforbindelsene nedenfor både E- og Z-isomerer. Mens det ikke ønskes å være bundet av teorien, er hovedisomeren antatt å være Z-isomeren basert på, for eksempel dataene angitt i *Zh. Org. Chim.* (1993), 29, 1062-1066.

Eksempel 1

4-amino-N-(3-fluorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Trinn 1. 4-amino-N-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoyl-klorid



En løsning av 3 M av hydrogenklorid i vann (190 ml) ble behandlet med 4-amino-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid [*J. Heterocycl. Chem.* (1965), 2, 253] (7,3 g, 0,051 mol) ved 0°C.

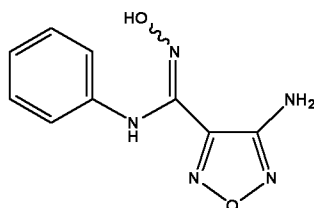
Reaksjonsblandingen ble behandlet med nok 12 M hydrogenklorid (~19 ml) til å oppløse det faste stoffet og deretter behandlet med en løsning av natriumnitritt (4,4 g, 0,063 mol) i vann (24 ml) dråpevis mens en indre temperatur ved 0-5°C ble opprettholdt med et is/saltvannbad. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1,5 timer og filtrert, hvilket ga et beige, fast stoff. Rensning av den urensede blandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (1,7 g, 21%) som et gråhvitt, fast stoff.

Trinn 2: 4-amino-N-(3-fluorfenyl)-N'-hydroksy- 1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

En løsning av 3-fluoranilin (36 µL, 0,37 mmol) i etanol (0,5 ml) ble behandlet med en løsning av 4-amino-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoylklorid (50 mg, 0,31 mmol) i etanol (1,5 ml) fulgt av trietylamin (51 µL, 0,37 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 1 time og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (21 mg, 29%). LCMS for C₉H₉FN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 238,0.

Eksempel 2

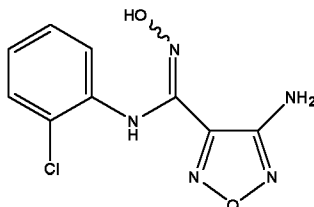
10 4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-fenyl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av anilin som utgangsmateriale. LCMS for C₉H₁₀N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 220,0.

15 Eksempel 3

4-amino-*N*-(2-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

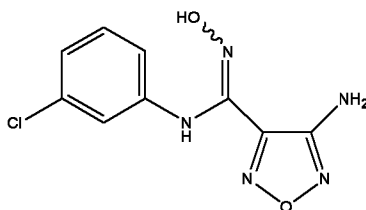


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-kloranilin som utgangsmateriale. LCMS for C₉H₉ClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 254,0.

20

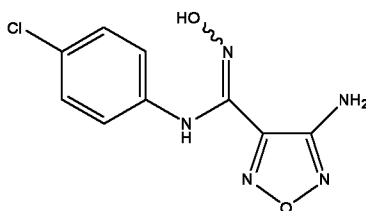
Eksempel 4

4-amino-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

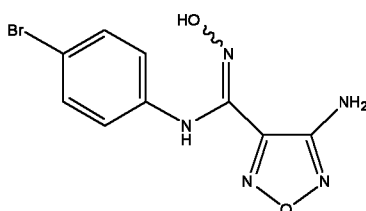


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-kloranilin som utgangsmateriale. LCMS for C₉H₉ClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 254,1.

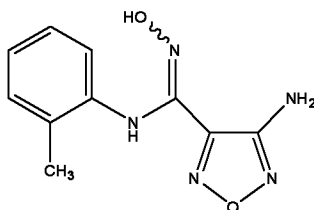
25

Eksempel 5**4-amino-*N*-(4-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

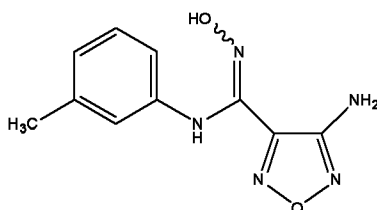
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-
 5 kloranilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_9ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 254,1$.

Eksempel 6**4-amino-*N*-(4-bromfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

10 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-
 bromanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_9BrN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 297,9$.

Eksempel 7**4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(2-metylphenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

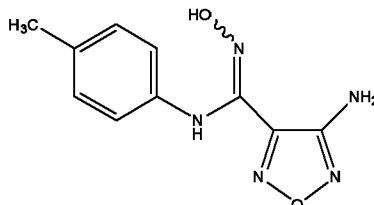
15 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-
 metylanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,1$.

Eksempel 820 **4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(3-metylphenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-metylanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,0$.

5 Eksempel 9

4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(4-metylfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

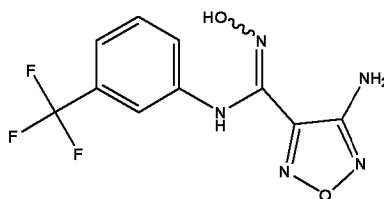


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-metylanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,0$.

10

Eksempel 10

4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

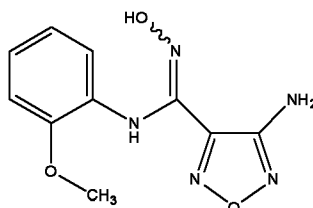


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-

15 (trifluormetyl)anilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_9F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 288,0$.

Eksempel 11

4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(2-metoksyfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

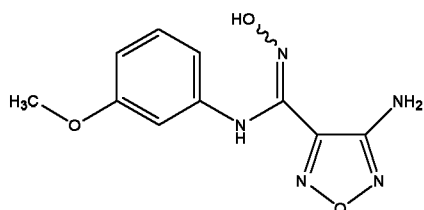


20

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-metoksyanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

Eksempel 12

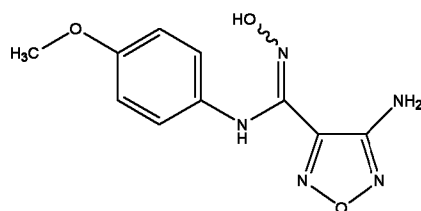
25 4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(3-metoksyfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse af 3-metoksyanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

5 Eksempel 13

4-amino-N'-hydroksy-N-(4-metoksyfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

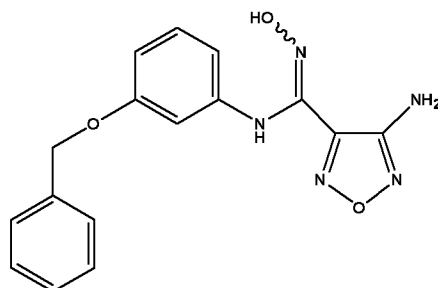


Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse af 4-metoksyanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

10

Eksempel 14

4-amino-N-[3-(benzyloksy)fenyl]-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

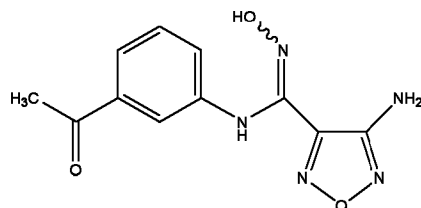


Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse af 3-

15 (benzyloksy)anilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{16}H_{16}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 326,2$.

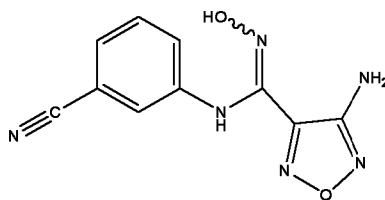
Eksempel 15

N-(3-acetylphenyl)-4-amino-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

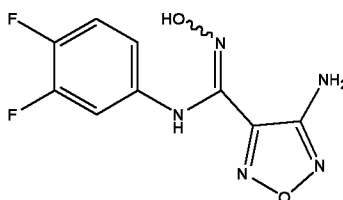


20

Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse af 3-aminoacetofenon som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 262,2$.

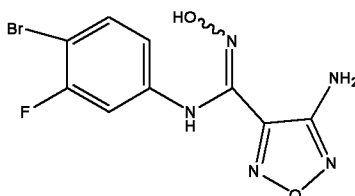
Eksempel 16**4-amino-*N*-(3-cyanofenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

5 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-aminobenzonitril som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_9N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 245,0$.

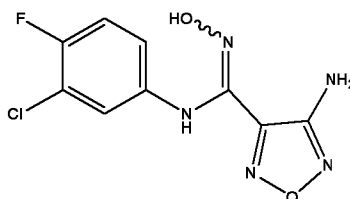
Eksempel 17**4-amino-*N*-(3,4-difluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

10

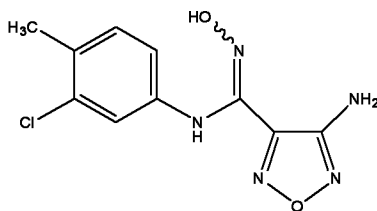
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3,4-difluoranilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_8F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 256,1$.

Eksempel 18**15 4-amino-*N*-(4-brom-3-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

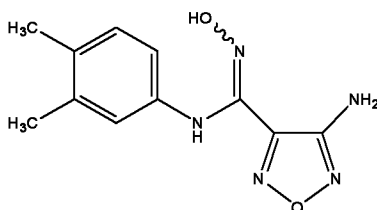
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-brom-3-fluoranilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_8BrFN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 316,0, 318,0$.

20 Eksempel 19**4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-klor-4-fluoranilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_8ClFN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 272,0$.

Eksempel 20**4-amino-*N*-(3-klor-4-metylfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

- 5 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-klor-4-metylanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{11}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 268,1$.

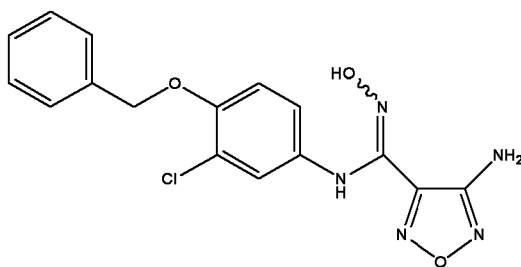
Eksempel 21**4-amino-*N*-(3,4-dimetylfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

10

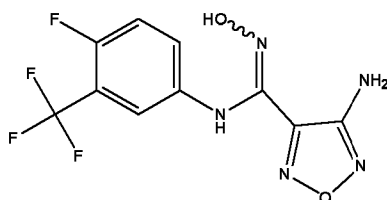
- Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3,4-dimetylanilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 248,0$.

Eksempel 22

- 15 **4-amino-*N*-[4-(benzyloksy)-3-klorfenyl]-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**



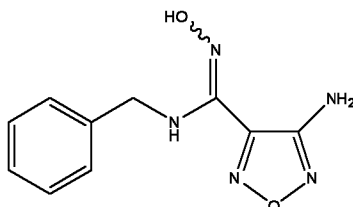
- Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-(benzyloksy)-3-kloranilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{16}H_{15}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 360,0$.

20 Eksempel 23**4-amino-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-fluor-3-(trifluormetyl)anilin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_8F_4N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 306,1.

5 Eksempel 24

4-amino-N-benzyl-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

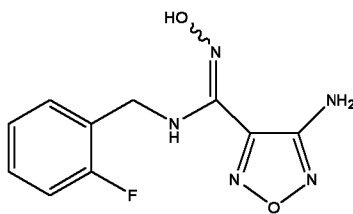


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av benzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{12}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 234,2.

10

Eksempel 25

4-amino-N-(2-fluorbenzyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

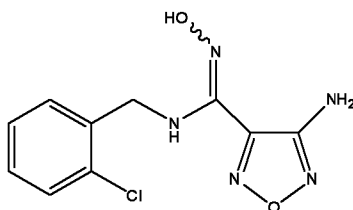


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-

15 fluorbenzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{11}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 252,0.

Eksempel 26

4-amino-N-(2-klorbenzyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

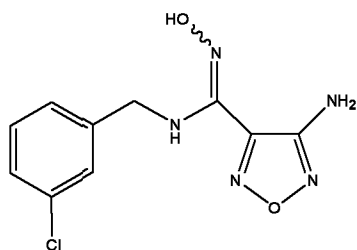


20

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-klorbenzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{11}ClN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 268,1.

Eksempel 27

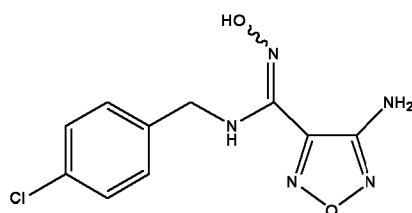
4-amino-N-(3-klorbenzyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-klorbenzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{11}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 268,0$.

5 Eksempel 28

4-amino-N-(4-klorbenzyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid.

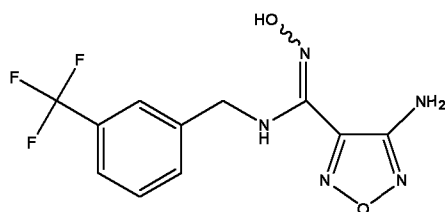


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 4-klorbenzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{11}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 268,1$.

10

Eksempel 29

4-amino-N'-hydroksy-N-[3-(trifluormetyl)benzyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

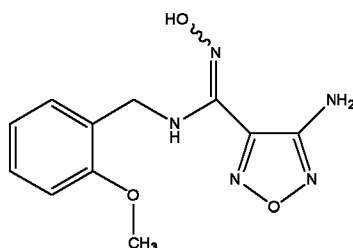


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 3-

15 (trifluormetyl)benzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{11}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 302,2$.

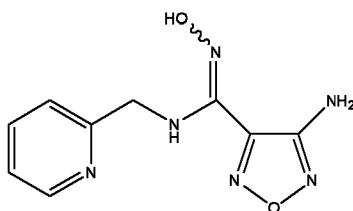
Eksempel 30

4-amino-N'-hydroksy-N-(2-metoksybenzyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

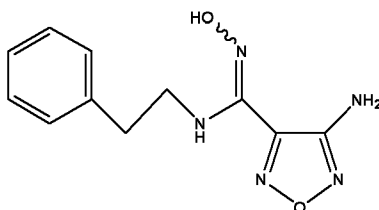


20

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-(metoksy)benzylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{14}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 264,0$.

Eksempel 31**4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

- 5 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 2-(aminometyl)pyridin som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_{11}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 235,0$.

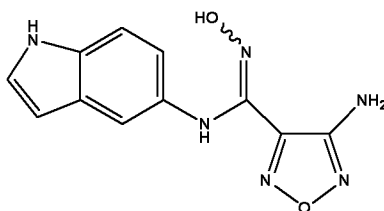
Eksempel 32**4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-(2-fenyletyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

10

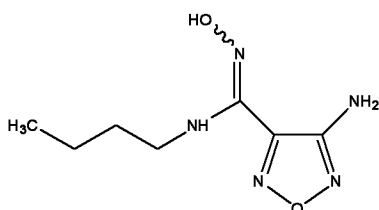
- Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av fenetylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 248,0$.

Eksempel 33

- 15 **4-amino-*N'*-hydroksy-*N*-1H-indol-5-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**



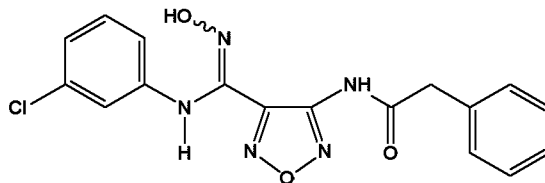
- Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av 5-aminoindol som utgangsmateriale. LCMS for $C_{11}H_{11}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 259,2$.

20 Eksempel 34**4-amino-*N*-butyl-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

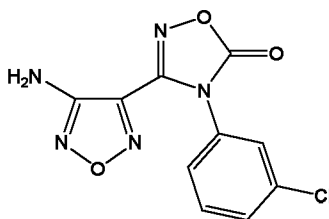
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av butylamin som utgangsmateriale. LCMS for $C_7H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 200,2$.

5 Eksempel 35

N-{4-[[[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-2-fenylacetamid



Trinn 1: 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on



10 En løsning av 4-amino-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid (540 mg, 2,1 mmol) og *N,N*-karbonyldiimidazol (380 mg, 2,3 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (150 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 x 75 ml) og saltvann (75 ml). Det organiske laget ble tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt (560 mg, 94%) som et hvitt, fast stoff som ble anvendt uten ytterligere rensning.

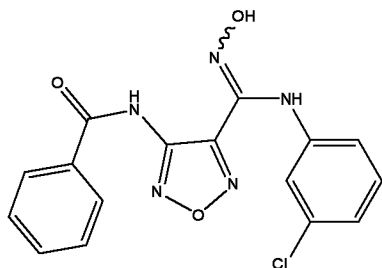
15 LCMS for $C_{10}H_7ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 279,9$.

Trinn 2: N-{4-[[[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-2-fenylacetamid

En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (30,0 mg, 0,107 mmol) og 4-dimetylamino pyridin (2,6 mg, 0,021 mmol) i pyridin (0,50 ml) ble behandlet med benzenacetylklorid (42,6 µL, 0,322 mmol) og omrørt i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fortynnet igjen med etanol (1,0 ml) og 2 M av natriumhydroksid i vann (0,30 ml) omrørt i 45 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (18 mg, 45%). LCMS for $C_{17}H_{15}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 371,9$.

25 Eksempel 36

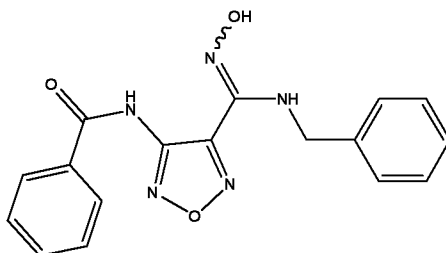
N-{4-[[[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl]benzamid



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 35 ved anvendelse av benzoylchlorid som utgangsmateriale. LCMS for $C_{16}H_{13}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 358,1$.

5 Eksempel 37

N-{4-[(benzylamino)(hydroxylimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid

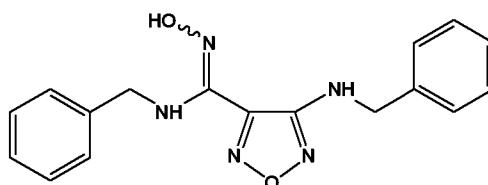


Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 35 ved anvendelse av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on og benzoylchlorid som utgangsmaterialer.

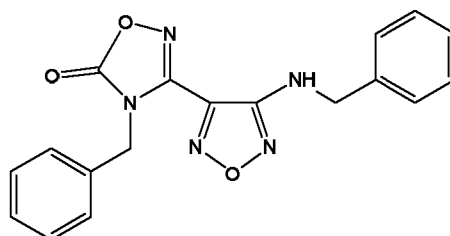
10 LCMS for $C_{17}H_{16}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 338,2$.

Eksempel 38

N-benzyl-4-(benzylamino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



15 *Trinn 1. 4-benzyl-3-[4-(benzylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on*



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (60,0 mg, 0,231 mmol) og benzylbromid (28 μ L, 0,23 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 5 timer. Ytterligere benzylbromid (28 μ L) ble satt til den ufullstendige reaksjon og oppvarmning ble fortsatt i ytterligere 16 timer. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (12 mg, 15%).

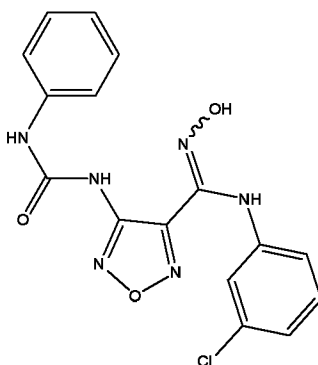
LCMS for $C_{18}H_{16}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 349,9$.

Trinn 2. N-benzyl-4-(benzylamino)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid.

En løsning av 4-benzyl-3-[4-(benzylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (12 mg, 34 µmol) i etanol (1 ml) ble behandlet med 2 M natriumhydroksid i vann (300 µL) og omrørt ved 25°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (10 mg, 90%) som et hvitt, fast stoff. LCMS for C₁₇H₁₈N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 324,2.

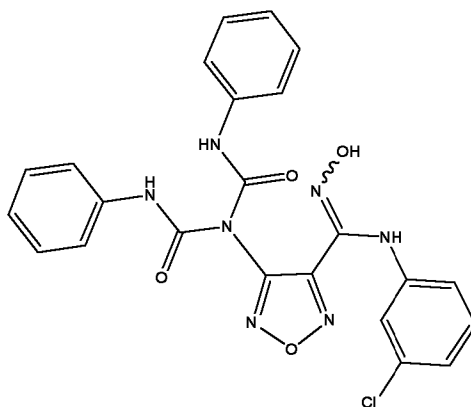
Eksempel 39

4-[(anilinokarbonyl)amino]-N-(3-klorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

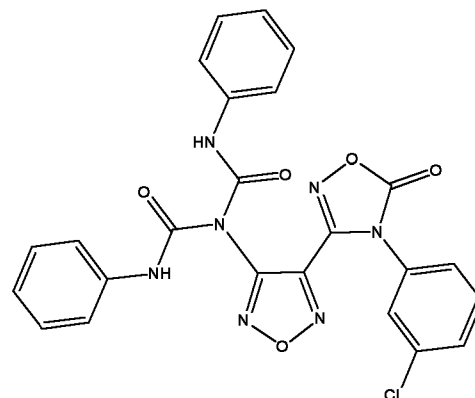
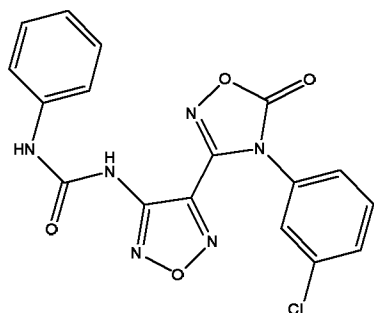


Eksempel 40

4-[bis(anilinokarbonyl)amino]-N-(3-klorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Trinn 1. N-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-N'-fenylurea og N-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-N,N'-difenyldikarbonimid-diamid



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (30 mg, 0,1 mmol) i pyridin (0,5 ml, 6,2 mmol) ble behandlet med fenyl-isocyanat (12 μ L, 0,1 mmol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 4-dimetylamino-pyridin (3 mg, 24 μ mol) og ytterligere fenyl-isocyanat (10 μ L, 92 μ mol) og omrørt i ytterligere 2 timer. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga de ønskede produkter *N*-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-*N'*-fenylurea (5 mg, 12%) og *N*-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-*N,N'*-difenyldikarbonimid-diamid (7 mg, 12 %). LCMS for $C_{17}H_{12}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 398,9 og LCMS for $C_{24}H_{16}ClN_7O_5Na$ (M+H)⁺: m/z = 540,0.

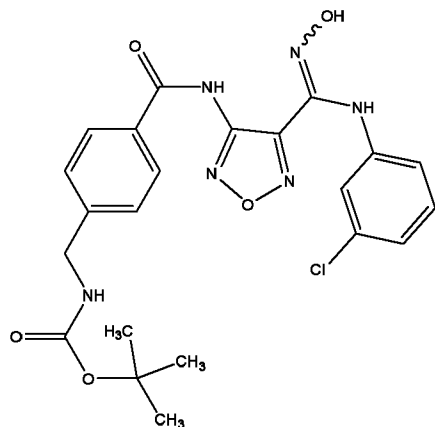
Trinn 2. 4-[(anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid og 4-[bis(anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

En løsning av *N*-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-*N'*-fenylurea (17 mg, 43 μ mol) i etanol (1,5 ml) ble behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,3 ml) og omrørt i 30 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt 4-[(anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid (6 mg, 38%). LCMS for $C_{16}H_{14}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 373,0.

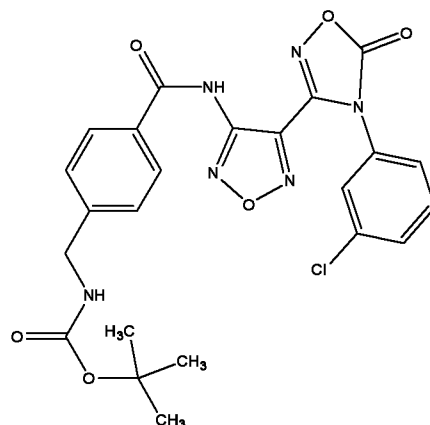
4-[bis(anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid ble fremstilt på lignende måte fra *N*-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-*N,N'*-difenyldikarbonimid-diamid. LCMS for $C_{23}H_{19}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 492,0.

Eksempel 41

***tert*-butyl-{4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino)karbonyl]benzyl}karbamat**



Trinn 1. *tert-butyl-{4-[(4-{4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl}-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl}benzyl}karbamat*



- 5 En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (50 mg, 0,18 mmol) og 4-[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]metyl} benzosyre (49 mg, 0,2 mmol) i diklormetan (3,5 ml) ble behandlet med 4-dimetylaminopyridin (13 mg, 0,1 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (93 μ L, 0,54 mmol). Etter at reaksjonsblandingen ble klar, ble den behandlet med bromtris(pyrrolydino)fosfonium-heksafluorfosfat (50 mg, 0,11 mmol) og ytterligere *N,N*-diisopropyletylamin (93 μ L, 0,54 mmol).
- 10 Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer, behandlet med ytterligere bromtris(pyrrolydino)fosfonium-heksafluorfosfat (50 mg, 0,11 mmol) og omrørt i ytterligere 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (60 ml) og vasket med 0,1 M HCl (2 x 25 ml) og saltvann (25 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ LCMS ga det ønskede produkt (22 mg, 24%).
- 15 LCMS for $C_{19}H_{14}ClN_6O_6$ ($[M-tBu+H]^+$): $m/z = 457,1$.

Trinn 2. *tert-butyl-{4-[(4-{4-(E,Z)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl}-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl}benzyl}karbamat*

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse

20 av *tert-butyl-{4-[(4-{4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl}-1,2,5-oksadiazol-3-*

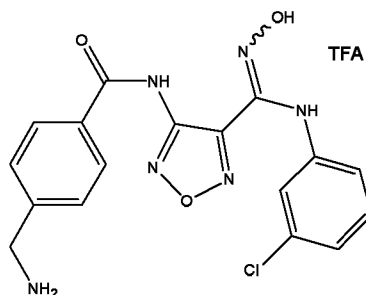
yl}amino)karbonyl]benzyl}karbamat som

utgangsmateriale. LCMS for $C_{22}H_{24}ClN_6O_5$

$(M+H)^+$: $m/z = 487,0$.

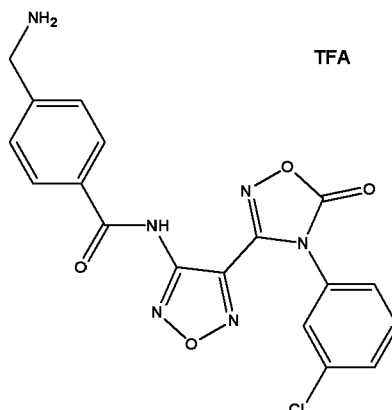
5 Eksempel 42

4-(aminometyl)-N-{4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid-trifluoracetat



Trinn 1. 4-(aminometyl)-N-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-

10 3-yl}benzamid-trifluoracetat



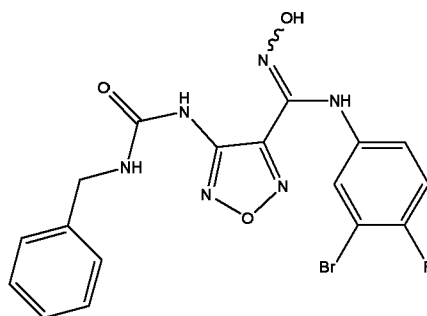
En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (0,5 g, 1,8 mmol) og 4- {[(*tert*-butoksykarbonyl)amino]metyl}benzosyre (0,67 g, 2,7 mmol) i diklormetan (35 ml) ble behandlet med 4-dimetylamino-pyridin (0,13 g, 1,1 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,93 ml, 5,4 mmol) fulgt av bromtris(pyrrolydino)fosfonium-heksafluorofosfat (1,3 g, 2,7 mmol) og ytterligere *N,N*-diisopropyletylamin (0,93 ml, 5,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer, fortynnet med etylacetat (~200 ml) og vasket med 0,1 M HCl (2 x 100 ml) og saltvann (25 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing av den rå reaksjonsblandingen på silikagel ga mellomproduktet *tert*-butyl-4-[(4-{4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl}-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino)karbonyl]benzyl}karbamat. Dette materialet ble fortynnet med diklormetan (30 ml), behandlet med 4,0 M HCl i 1,4-dioksan (4,5 ml) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renses ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (542 mg, 58%). LCMS for $C_{18}H_{14}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 413,0$.

Trinn 2. 4-(aminometyl)-N-{4-[(E,Z)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid-trifluoracetat

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse av 4-(aminometyl)-N-{4-[4-(3-klorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid-trifluoracetat som utgangsmateriale. LCMS for $C_{17}H_{16}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 387,0.

Eksempel 43

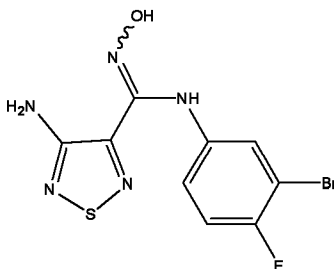
4-[[[(benzylamino)karbonyl]amino}-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



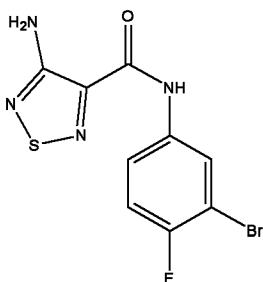
En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (30 mg, 88 μ mol) og 4-dimetylaminopyridin (5 mg, 40 μ mol) i pyridin (0,5 ml) ble behandlet med benzylisocyanat (29 mg, 0,2 mmol) og oppvarmet i mikrobølger ved 150°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga mellomproduktet N-benzyl-N'-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}urinstoff. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1,5 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,3 ml) og omrørt i 30 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (11 mg, 28%). LCMS for $C_{17}H_{15}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 448,9, 451,0.

Eksempel 44

4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-tiadiazol-3-karboksimidamid

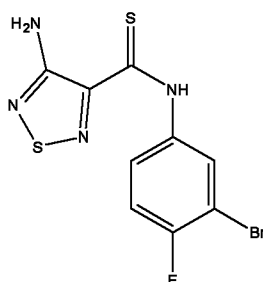


Trinn 1. 4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karboksamid



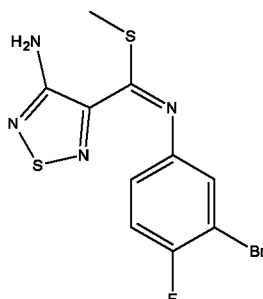
En løsning av 4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-karboksytsyre (250 mg, 1,7 mmol) og 3-brom-4-fluoranilin (393 mg, 2,1 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (5 ml) ble behandlet med *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (784 mg, 2,1 mmol) fulgt av *N,N*-diisopropyletylamin (0,36 ml, 2,1 mmol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med saltvann (50 ml) og 0,1 N HCl (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 150 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (50 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing av den rå reaksjonsblandingen på silikagel ga det ønskede produkt (414 mg, 76%). LCMS for $C_9H_7BrFN_4OS(M+H)^+$: $m/z = 316,9, 318,8$.

10 Trinn 2. 4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karbotioamid



En løsning av 4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karboksamid (225 mg, 0,7 mmol) og 2,4-bis(4-metoksyfenyl)-2,4-ditiokso-1,3,2,4-ditiadifosfetan (570 mg, 1,4 mmol) i toluen (6,8 ml) ble omrørt ved 95°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (50 ml) og de uoppløselige salter ble filtrert. Filtratet ble konsentrert til et rått residuum som ble renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt (130 mg, 55%). LCMS for $C_9H_7BrFN_4S_2(M+H)^+$: $m/z = 332,8, 334,9$.

Trinn 3. Metyl-4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karbimidotioat



En løsning av 4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karbotioamid (130 mg, 0,4 mmol) i diklormetan (5,2 ml) ble behandlet med metyl-trifluormetansulfonat (64 μ L, 0,6 mmol) fulgt av *N,N*-diisopropyletylamin (102 μ L, 0,6 mmol) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med

diklormetan (100 ml), vasket med vann (50 ml) og saltvann (50 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt (133 mg, 98%). LCMS for $C_{10}H_9BrFN_4S_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 346,8, 348,8.

5

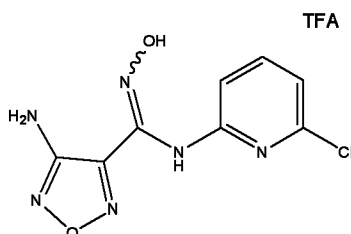
Trinn 4. 4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-1,2,5-tiadiazol-3-karboksimidamid

En løsning av metyl-4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,5-tiadiazol-3-karbimidotoat (78 mg, 0,22 mmol) i etanol (2,3 ml) ble behandlet med hydroksylamin-hydroklorid (62 mg, 0,9 mmol) fulgt av *N,N*-diisopropyletylamin (180 μ L, 1,0 mmol) og omrørt ved 90°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble renset

ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (58 mg, 78%). LCMS for $C_9H_8BrFN_5OS$ ($M+H$)⁺: m/z = 331,9, 333,9.

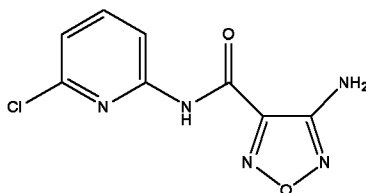
Eksempel 45

4-amino-N-(6-klorpyridin-2-yl)-N'-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat



15

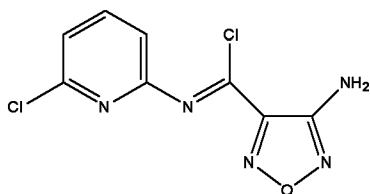
Trinn 1. 4-amino-N-(6-klorpyridin-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamid



En løsning av 4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-karboksylsyre (0,4 g, 3,1 mmol) og 6-klorpyridin-2-amin (0,56 g, 4,3 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (6,2 ml) ble behandlet med *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium-heksafluorofosfat (1,4 g, 3,7 mmol) fulgt av *N,N*-diisopropyletylamin (0,76 ml, 4,3 mmol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer, hullet i mettet $NaHCO_3$ (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med saltvann (25 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et rått fast stoff. Det rå faste stoffet ble vasket med etylacetat og filtrert. Filtratet ble konsentrert og renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt med noen urenheter.

Urenhetene ble fjernet ved vasking av det faste stoffet med kloroform, hvilket ga det ønskede produkt (65 mg, 9 %). LCMS for $C_8H_7ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 240,1.

Trinn 2. 4-amino-N-(6-klorpyridin-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoyl-klorid



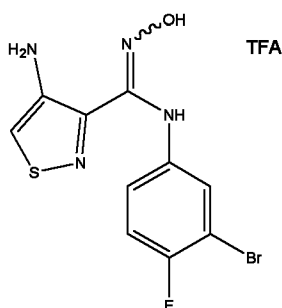
En løsning av 4-amino-*N*-(6-klorpyridin-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamid (62 mg, 0,26 mmol) i benzen (5 ml) ble behandlet med fosfor-pentaklorid (0,12 g, 0,57 mmol) og omrørt ved tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fortynnet igjen med benzen og konsentrert (3X), hvilket ga det 5 ønskede produkt som ble anvendt umiddelbart i neste trinn.

Trinn 3. 4-amino-N-(6-klorpyridin-2-yl)-N'-hydroxy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid- trifluoracetat

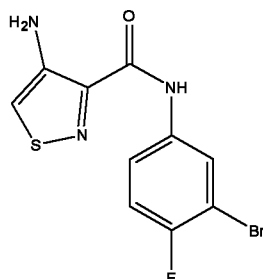
En løsning av 4-amino-*N*-(6-klorpyridin-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoylchlorid (67 mg, 0,26 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble behandlet med 20 M hydroksylamin i vann (0,26 ml, 5 mmol) og omrørt 10 ved 60°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med ytterligere 20 M hydroksylamin i vann (0,13 ml, 2,5 mmol) og oppvarmet ved 70°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til et rått residuum som ble rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (12 mg, 12%). LCMS for $C_8H_8ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 255,0.

15 Eksempel 46

4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksyisotiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat



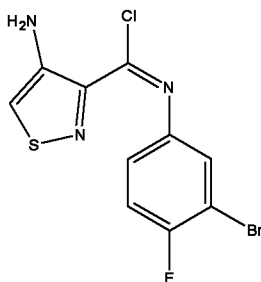
Trinn 1. 4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)isotiazol-3-karboksamid



20 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 44, Trinn 1, ved anvendelse av 4-aminoisotiazol-3-karboksylysyre-hydroklorid og 3-brom-4-fluoranilin som utgangsmaterialer. LCMS for $C_{10}H_8BrFN_3OS$ (M+H)⁺: m/z = 315,9, 317,9.

57

Trinn 2. 4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)isotiazol-3-karboksimidoyl-klorid



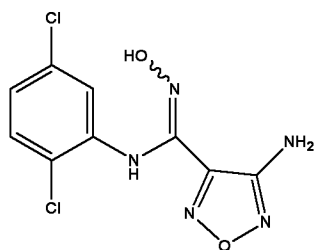
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 45, Trinn 2, ved anvendelse av 4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)isotiazol-3-karboksamid som utgangsmateriale og ble anvendt umiddelbart i neste trinn.

Trinn 3. 4-amino-N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksyisotiazol-3-karboksimidamid- trifluoracetat

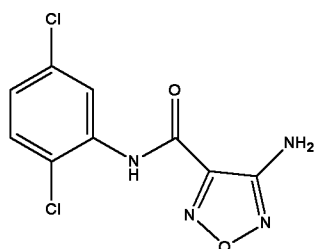
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 45, Trinn 3, ved anvendelse av 4-amino-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)isotiazol-3-karboksimidoylklorid som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_9BrFN_4OS$ (M+H)⁺: m/z = 330,9, 332,9.

Eksempel 47

4-amino-*N*-(2,5-diklorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

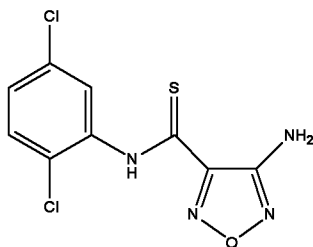


Trinn 1. 4-amino-N-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamid



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 45, Trinn 1, ved anvendelse av 4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-karboksylsyre og 2,5-dikloranilin som utgangsmaterialer. LCMS for $C_9H_7Cl_2N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 273,0.

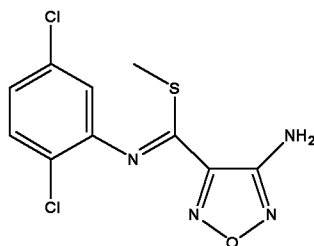
Trinn 2. 4-amino-N-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karbotioamid



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 44, Trinn 2, ved anvendelse av 4-amino-*N*-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksamid som utgangsmateriale. LCMS for $C_9H_7Cl_2N_4OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 289,0$.

5

Trinn 3. Metyl-4-amino-N-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karbimidotioat



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 44, Trinn 3, ved anvendelse av 4-amino-*N*-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karbotioamid som utgangsmateriale og ble anvendt

10 umiddelbart i neste trinn.

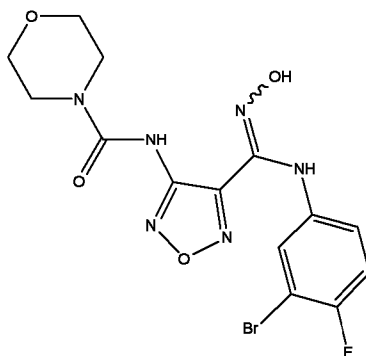
Trinn 4. 4-amino-N-(2,5-diklorfenyl)-N'-hydrokso-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 44, Trinn 4, ved anvendelse av metyl-4-amino-*N*-(2,5-diklorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karbimidotioat som utgangsmateriale. LCMS for

15 $C_9H_8Cl_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 288,0$.

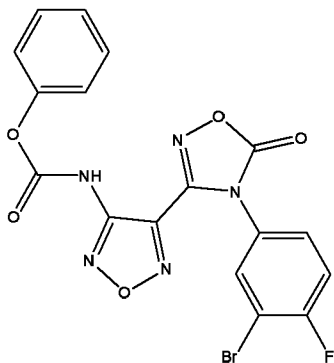
Eksempel 48

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksoimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}morfolin-4-karboksamid



20

Trinn 1. Fenyl-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}karbamat



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 35 ved anvendelse av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on og fenyلكlorformiat som utgangsmaterialer. LCMS for $C_{17}H_{10}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 461,9, 463,7$.

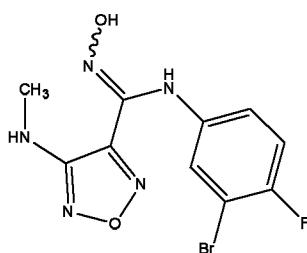
5

Trinn 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}morfolin-4-karboksamid

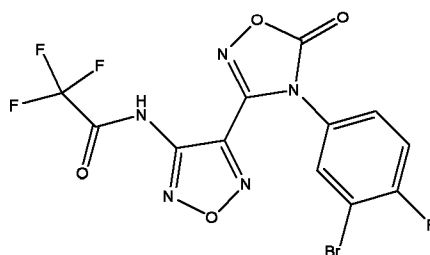
En løsning av fenyl-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}karbamat (25 mg, 54 μ mol) i diklormetan (1 ml) ble behandlet med morfolin (14 μ L, 0,16 mmol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til et rått residuum som ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,15 ml, 3 mmol) og omrørt i 45 min. Reaksjonsblandingen ble rensert ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (6 mg, 26%). LCMS for $C_{14}H_{15}BrFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 428,9, 430,9$.

15 Eksempel 49

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



Trinn 1. N-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2,2-trifluoracetamid



20

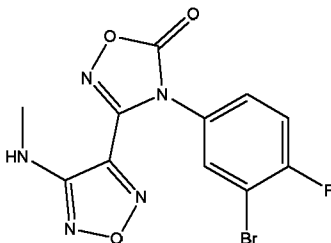
En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (0,4 g, 1,2 mmol) i pyridin (6,5 ml) ble behandlet med 4-dimetylaminopyridin (71 mg, 0,6 mmol) og

60

trifluoreddiksyreanhydrid (0,41 ml, 2,9 mmol) og omrørt i 20 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til et rått residuum som ble rensed ved silikagel, hvilket ga det ønskede produkt (0,46 g, 89%).
LCMS for $C_{12}H_5BrF_4N_5O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 438,0, 439,9$.

5

Trinn 2. 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-[4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on



En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2,2-trifluoracetamid (0,59 mg, 1,3 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (3 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (0,28 g, 2,0 mmol) fulgt av metyljodid (125 μ L, 2 mmol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med ytterligere metyljodid (200 μ L, 3,2 mmol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (100 ml) og saltvann (25 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann (3 x 100 ml) og saltvann (100 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et rått residuum som ble rensed ved silikagel, hvilket ga det ønskede produkt (0,39 g, 81%).

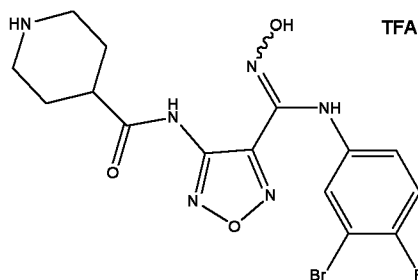
LCMS for $C_{11}H_8BrFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 355,9, 358,0$.

Trinn 3. N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

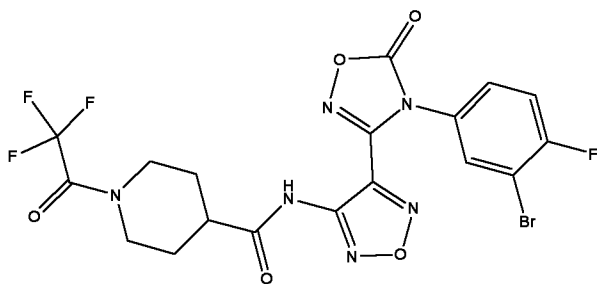
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse av 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-[4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on som utgangsmateriale. LCMS for $C_{10}H_{10}BrFN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 329,9, 332,0$.

Eksempel 50

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat



Trinn 1. N-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(trifluoracetyl)piperidin-4-karboksamid



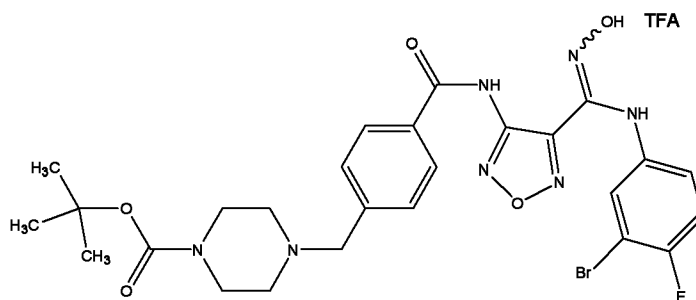
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 35 ved anvendelse av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on og 1-(trifluoracetyl)piperidin-4-karbonylchlorid som utgangsmaterialer. LCMS for $C_{18}H_{14}BrF_4N_6O_5$ ($M+H$)⁺:
 5 $m/z = 549,0, 550,9$.

Trinn 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse
 10 av N-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(trifluoracetyl)piperidin-4-karboksamid som utgangsmateriale. LCMS for $C_{15}H_{17}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 427,0, 429,9$.

Eksempel 51

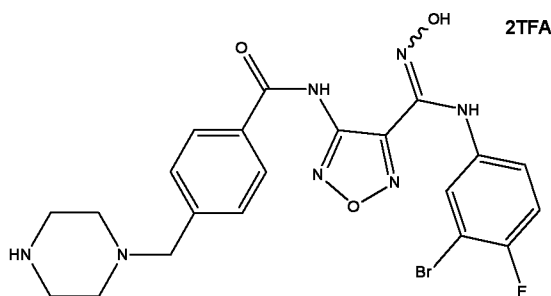
15 ***tert*-butyl-4-{4-[(E,Z)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]benzyl}piperazin-1-karboksylat-trifluoracetat**



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (30 mg, 88 μ mol), 4-{[4-(*tert*-butoksykarbonyl)piperazin-1-yl]metyl}benzosyre (84 mg, 0,26 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (6,4 mg, 53 μ mol) i pyridin (0,75 ml) ble behandlet med fosforylchlorid (25 μ L, 0,27 mmol) dråpevis ved -15°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølger ved 100°C i 5 min.
 Reaksjonsblandingen ble konsentrert til residuet som ble fortynnet igjen med metanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,3 ml, 0,6 mmol) og omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (50 μ L, 0,9 mmol), filtrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt
 25 (29 mg, 45%). LCMS for $C_{26}H_{30}BrFN_7O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 618,0, 620,0$.

Eksempel 52

***N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(piperazin-1-ylmetyl)benzamid-bis(trifluoracetat)**

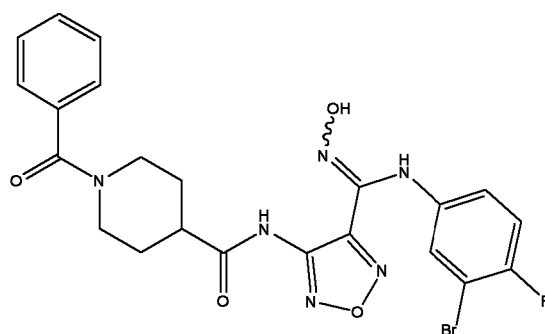


- 5 En løsning av *tert*-butyl-4-{4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)-metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} amino)karbonyl]-benzyl}piperazin-1-karboksylat-trifluoracetat (25 mg, 34 μ mol) i diklormetan (2 ml) ble behandlet med 4,0 M HCl i 1,4-dioksan (1 ml) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (15 mg, 59%). LCMS for $C_{21}H_{22}BrFN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 518,0, 520,0.

10

Eksempel 53

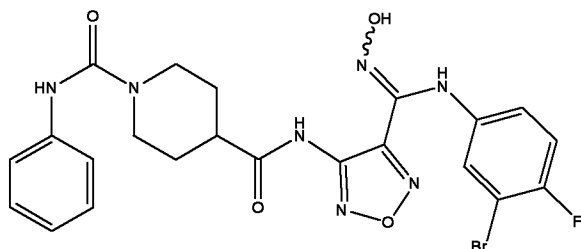
1-benzoyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid



- 15 Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 35, Trinn 2, ved anvendelse av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat og benzoylchlorid som utgangsmaterialer. LCMS for $C_{22}H_{21}BrFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 531,0, 533,0.

20 Eksempel 54

***N*(4)-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-*N*(1)-fenylpiperidin-1,4-dikarboksamid**

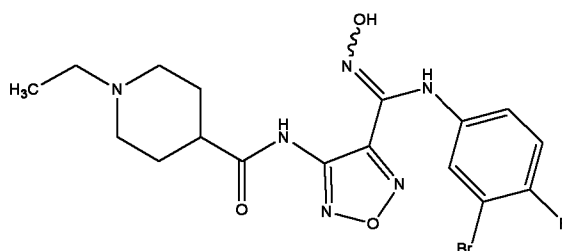


En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat (20 mg, 35 μ mol) og 4-dimetylaminopyridin (2 mg, 20 μ mol) i acetonitril (0,13 ml) ble behandlet med fenyl-isocyanat og omrørt i 16 timer.

- 5 Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet igjen med etanol (0,4 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,12 ml, 0,24 mmol) og omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (20 μ L, 0,35 mmol), filtrert og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (6 mg, 31%). LCMS for $C_{22}H_{22}BrFN_7O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 546,0, 548,0.

10 Eksempel 55

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etyl-piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat

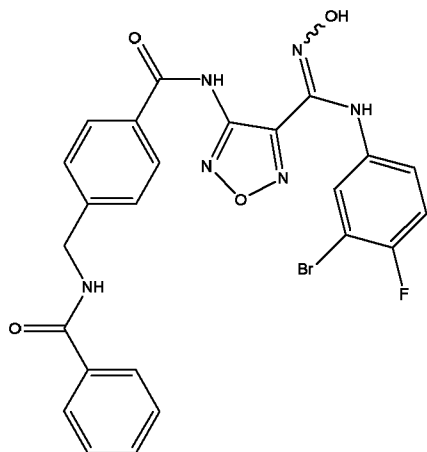


En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-

- 15 oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid-trifluoracetat (20 mg, 35 μ mol) i acetonitril (1 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (12 μ L, 71 μ mol) fulgt av jodetan (4 μ L, 53 μ mol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet igjen med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,2 ml, 0,4 mmol) og omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (50 μ L, 0,88 mmol), filtrert og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (5 mg, 25%). LCMS for $C_{17}H_{21}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 455,0, 457,0.

Eksempel 56

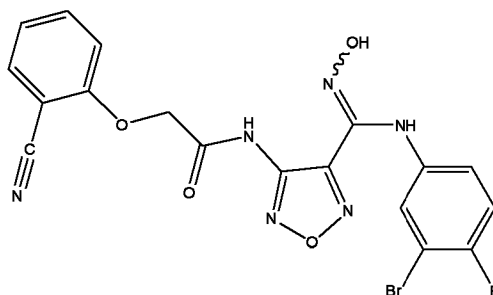
4-[(benzoylamino)metyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid



En løsning av 4-(aminometyl)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} benzamid-trifluoracetat (30 mg, 51 μmol) og benzosyre (9,3 mg, 76 μmol) i diklormetan (0,4 ml) og *N,N*-dimetylformamid (0,1 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (22 μL , 0,1 mmol) og 0,6 M av 1-hydroksy-7-azabenzotriazol i *N,N*-dimetylformamid (20 μL , 10 μmol) fulgt av *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimid-hydroklorid (14,5 mg, 76 μmol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet igjen med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,3 ml, 0,6 mmol) og omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (50 μL , 0,88 mmol), filtrert og renset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (4 mg, 14%). LCMS for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrFN}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 553,0, 555,0$.

Eksempel 57

N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-cyanofenoksy)acetamid



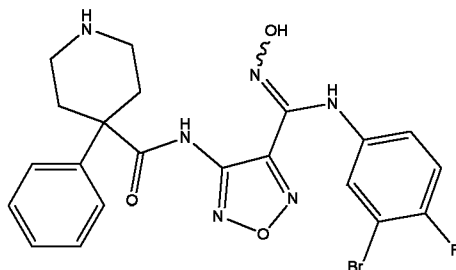
15

En løsning av (2-cyanofenoksy)eddiksyre (62 mg, 0,35 mmol) i diklormetan (3 ml) ble behandlet med oksalylklorid (60 μL , 0,7 mmol) fulgt av *N,N*-dimetylformamid (10 μL) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer og konsentrert til et rått residuum som ble fortynnet med pyridin og behandlet med 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (40 mg, 0,12 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (7 mg, 58 μmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølger ved 150°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet igjen med etanol (1,45 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,3 ml, 0,6 mmol) og omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet

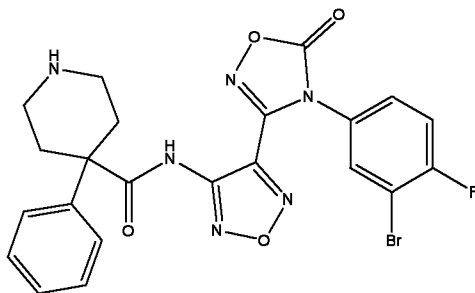
med eddiksyre (50 μ L, 0,88 mmol), filtrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (4 mg, 7%). LCMS for $C_{18}H_{13}BrFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 474,9, 477,0.

5 Eksempel 58

***N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat**



Trinn 1. *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (0,15 g, 0,44 mmol), 1-(*tert*-butoksykarbonyl)-4-fenylpiperidin-4-karboksylsyre (0,4 g, 1,3 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (32 mg, 0,26 mmol) i acetonitril (2 ml) ble behandlet med fosforylklorid (0,13 ml, 1,4 mmol) og oppvarmet i mikrobølger ved 100°C i 10 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble fortynnet med etylacetat (25 ml) og vasket med vann (25 ml) og saltvann (25 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et rått residuum som ble renset ved silikagel, hvilket ga det koblete produktet, *tert*-butyl-4-[({4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]-4-fenylpiperidin-1-karboksylat. Dette materialet ble fortynnet med diklormetan (5 ml) og behandlet med 4,0 M HCl i 1,4-dioksan (3 ml) og omrørt i 45 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og det rå residuet ble renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (10 mg, 4%). LCMS for $C_{22}H_{19}BrFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 529,0, 531,0.

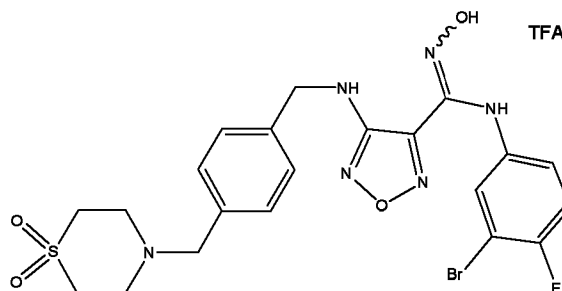
Trinn 2. *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-

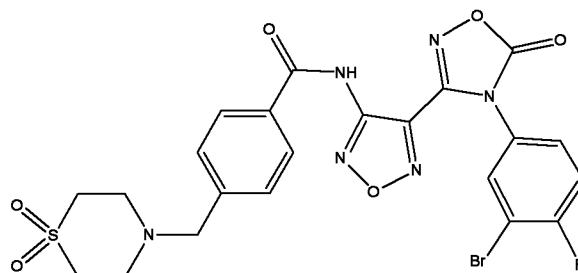
fenylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat som utgangsmateriale. LCMS for $C_{21}H_{21}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 503,0, 504,9$.

5 Eksempel 59

***N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydrokso-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat**



Trinn 1. *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzamid-trifluoracetat



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on (0,50 g, 1,5 mmol), 4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzoesyre (1,0 g, 3,7 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (110 mg, 0,88 mmol) i acetonitril (8,3 ml) og pyridin (1,2 ml) ble behandlet med fosforylklorid (0,42 ml, 4,5 mmol) dråpevis ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølger ved 120°C i 20 min., fortynnet med etylacetat (150 ml) og vasket med vann (50 ml), mettet natriumbikarbonat (50 ml) og saltvann (50 ml), tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ LCMS ga det ønskede produkt (0,36 g, 35%). LCMS for $C_{22}H_{19}BrFN_6O_6S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 593,0, 595,0$.

20

Trinn 2. *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydrokso-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat

En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]-benzamid-trifluoracetat (20 mg, 28 μmol) i tetrahydrofuran (0,83 ml) behandlet med 2,0 M av boran-dimetyl-sulfid kompleks i toluen (42 μL, 85 μmol) ble oppvarmet i mikrobølger ved 130°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med ytterligere 2,0 M av boran-dimetyl-sulfid-kompleks i toluen (40 μL, 80 μmol) og oppvarmet i mikrobølger ved 130°C i 10

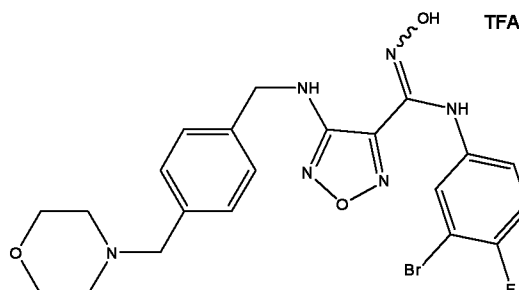
25

min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre, konsentrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (1 mg, 5%). LCMS for $C_{21}H_{23}BrFN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 553,0, 554,9.

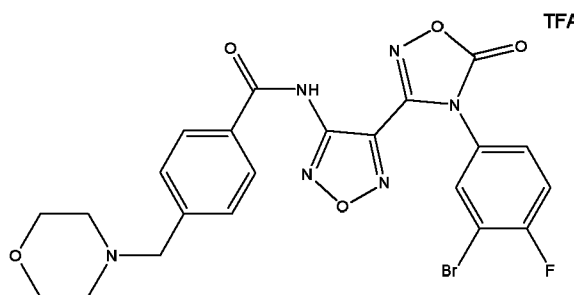
5

Eksempel 60

***N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-{[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat**



10 **Trinn 1.** *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(morfolin-4-ylmetyl)benzamid-trifluoracetat



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 59, Trinn 1, ved anvendelse av 4-(morfolin-4-ylmetyl)benzosyre som utgangsmateriale. LCMS for $C_{22}H_{19}BrFN_6O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 544,9, 547,0.

15

Trinn 2. *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-{[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat

En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(morfolin-4-ylmetyl)benzamid-trifluoracetat (60 mg, 91 μ mol) i benzen (1,8 ml) ble behandlet med fosfor-pentaklorid (76 mg, 0,36 mmol) og omrørt ved tilbakesløp i 2,5 timer.

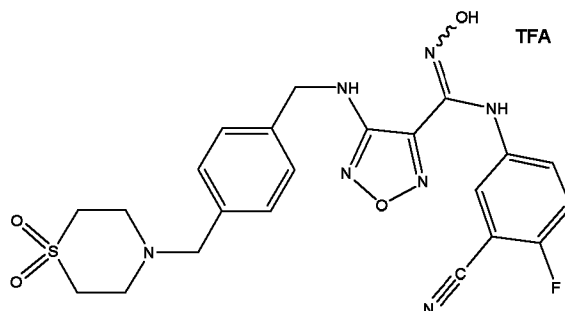
Reaksjonsblandingen ble konsentrert til en rest som ble fortynnet med etanol (1,4 ml), behandlet med natriumcyanoborhydrid (17 mg, 0,27 mmol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (50 μ L) og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga mellomproduktet, 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-(4-{[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,2 ml, 4 mmol)

25

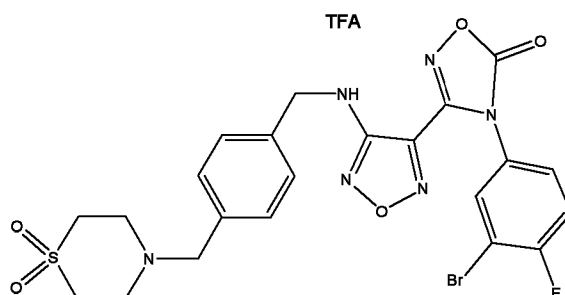
og omrørt i 45 min. Reaksjonsblandingen ble renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (15 mg, 27%). LCMS for $C_{21}H_{23}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 505,0, 507,0$.

5 Eksempel 61

***N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat**



Trinn 1. 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-[4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-trifluoracetat



En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzamid-trifluoracetat (20 mg, 28 μ mol) i pyridin (0,5 ml) ble behandlet med fosfor-pentaklorid (18 mg, 85 μ mol) og omrørt ved 0°C i 4,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med natriumcyanoborhydrid (5 mg, 85 μ mol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (9 mg, 47%). LCMS for $C_{22}H_{21}BrFN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 579,0, 581,0$.

Trinn 2. *N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat

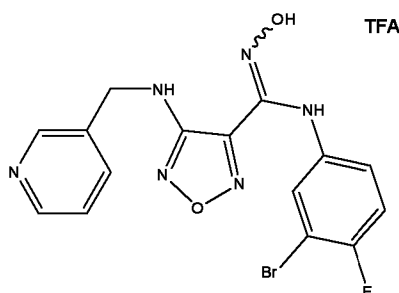
En løsning av 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-[4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-trifluoracetat (10 mg, 14 μ mol), sinkcyanid (5 mg, 43 μ mol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (8 mg, 7 μ mol) i *N,N*-dimetylformamid (0,25 ml) ble oppvarmet i mikrobølger ved 150°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 3:1 acetonitril/vann (2 ml), filtrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga mellomproduktet 5-[3-[4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-5-okso-1,2,4-oksadiazol-4(5H)-yl]-2-fluorbenzonitril-trifluoracetat. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M

69
natriumhydroksid i vann (0,1 ml) og omrørt i 45 min. Reaksjonsblandingen ble behandlet med eddiksyre (50 µL, 0,9 mmol), filtrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (1 mg, 11%). LCMS for $C_{22}H_{23}FN_7O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 500,0$.

5

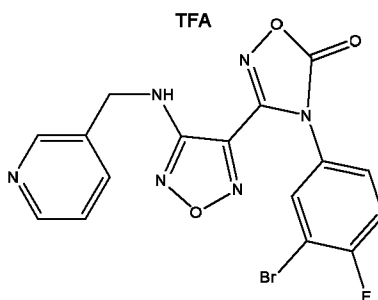
Eksempel 62

***N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat**



10

Trinn 1. 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-{4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-trifluoracetat



En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2,2-trifluoracetamid (50 mg, 0,11 mmol), nikotinyllalkohol (14 µL, 0,15 mmol) og trifenyfosfin (42 mg, 0,16 mmol) i tetrahydrofuran (0,35 ml) ved 0°C ble behandlet med diisopropylazodikarboksyilat (34 µL, 0,17 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 25°C i 16 timer og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (4 mg, 6%). LCMS for $C_{16}H_{11}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 432,9, 434,9$.

20

Trinn 2. N-(3-brom-4-fluorfenyl)-N'-hydroksy-4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat

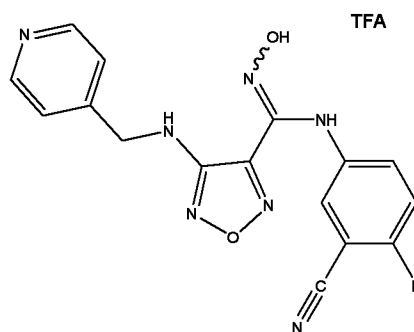
Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 38, Trinn 2, ved anvendelse av 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-3-{4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-trifluoracetat som utgangsmateriale. LCMS for $C_{15}H_{13}BrFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 406,9, 408,9$.

25

Eksempel 63

***N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-karboksimidamid-trifluoracetat**

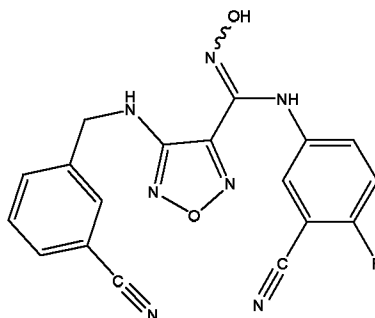
[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-



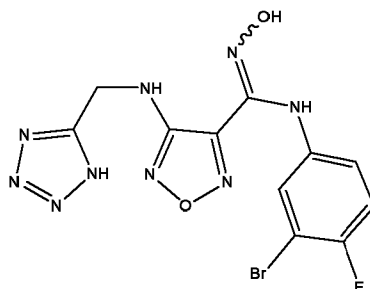
5 En løsning av *N*-{4-[4-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid-trifluoracetat (37 mg, 72 μ mol) i pyridin (1,5 ml) ved 0°C ble behandlet med fosfor-pentaklorid (45 mg, 0,22 mmol) og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med etanol (2,5 ml), behandlet med natriumcyanoborhydrid (14 mg, 0,22 mmol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga mellomproduktet 2-fluor-5-[5-
10 okso-3-{4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,4-oksadiazol-4(5H)-yl]benzonitril-trifluoracetat. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,2 ml) og omrørt i 45 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (8 mg, 24%). LCMS for $C_{16}H_{13}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 354,0.

15 Eksempel 64

4-[(3-cyanobenzyl)amino]-*N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

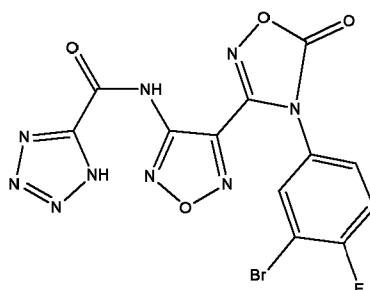


En løsning av 3-cyano-*N*-{4-[4-(3-cyano-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid (30 mg, 72 μ mol) i benzen (2 ml) ved 0°C ble behandlet med fosfor-pentaklorid (45 mg, 0,22 mmol) og omrørt ved 90°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med etanol (2,5 ml), behandlet med natriumcyanoborhydrid (14 mg, 0,22 mmol) og omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga mellomproduktet 5-[3-{4-[(3-cyanobenzyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-5-okso-1,2,4-oksadiazol-4(5H)-yl]-2-fluorbenzonitril. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,2 ml) og omrørt
25 i 45 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ HPLC ga det ønskede produkt (3 mg, 11%). LCMS for $C_{18}H_{13}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,0.

Eksempel 65***N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**

5

Trinn 1. N-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1*H*-tetrazol-5-karboksamid



En løsning av 3-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-4-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5(4*H*)-on

10 (50 mg, 0,15 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (11 mg, 88 μ mol) i acetonitril (0,8 ml) og pyridin (0,12 ml) ble behandlet med fosforylklorid (42 μ L, 0,45 mmol) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, oppløst i 3:1 acetonitril/vann og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (14 mg, 22%). LCMS for $C_{12}H_6BrFN_9O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 437,8, 439,9.

15 *Trinn 2. N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

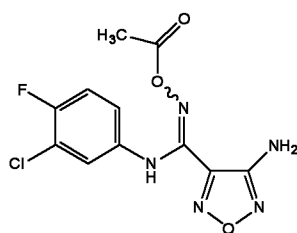
En løsning av *N*-{4-[4-(3-brom-4-fluorfenyl)-5-okso-4,5-dihydro-1,2,4-oksadiazol-3-yl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1*H*-tetrazol-5-karboksamid (12 mg, 27 μ mol) i pyridin (0,3 ml) ble behandlet med fosforpentaklorid (13 mg, 60 μ mol) ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer, konsentrert, fortynnet igjen med toluen og konsentrert til en rest. Dette materialet ble fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med natriumcyanoborhydrid (5 mg, 82 μ mol) og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med etanol (1 ml), behandlet med 2,0 M natriumhydroksid i vann (0,2 ml) og omrørt i 45 min. Rensing av den rå reaksjonsblandingen ved preparativ LCMS ga det ønskede produkt (2 mg, 19%). LCMS for $C_{11}H_{10}BrFN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 398,0, 400,0.

25

Eksempel 66

72

***N'*-(acetyloksy)-4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**



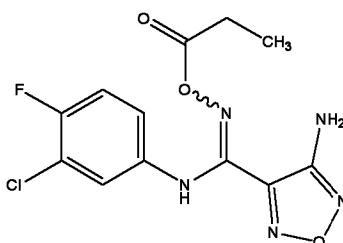
En løsning av 4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

5 (0,1 g, 0,37 mmol) i eddiksyreanhydrid ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (625 mg, 54%). LCMS for $C_{11}H_{10}ClFN_5O_3$

$(M+H)^+$: $m/z = 314,1$.

Eksempel 67

10 **4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-(propionyloksi)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid**



En løsning av 4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

(0,1 g, 0,37 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,16 ml, 0,92 mmol) i diklormetan (4 ml) ble behandlet med propanoylchlorid (38 μ L, 0,44 mmol) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset

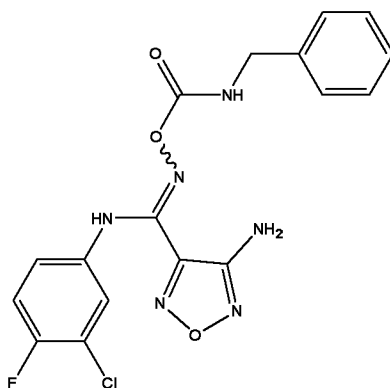
15 ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (57 mg, 47%). LCMS for $C_{12}H_{12}ClFN_5O_3$

$(M+H)^+$: $m/z = 328,0$.

Eksempel 68

4-amino-*N'*-{[(benzylamino)karbonyl]oksi}-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-

20 **karboksimidamid**



En løsning av 4-amino-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

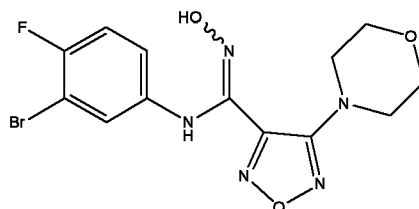
(50 mg, 0,18 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (64 μ L, 0,37 mmol) i diklormetan (2 ml) ble behandlet med

benzyl-isocyanat (29 mg, 0,22 mmol) og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (18 mg, 24%). LCMS for $C_{17}H_{15}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 405,0$.

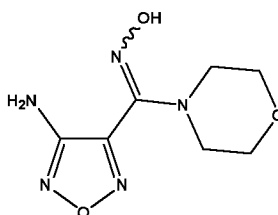
5

Eksempel 69

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid



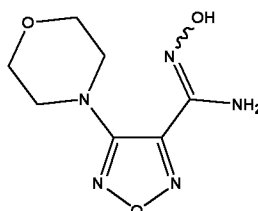
Trinn 1. 4-[(*E,Z*)-(hydroksyimino)(morfolin-4-yl)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-amin



10

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge Eksempel 1 ved anvendelse av morfolin som utgangsmateriale. LCMS for $C_7H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 214,0$.

Trinn 2. *N'*-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

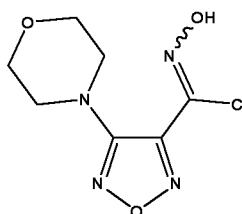


15

En løsning av 4-[(*E,Z*)-(hydroksyimino)(morfolin-4-yl)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-amin (0,1 g, 0,47 mmol) i 1,2-etandiol (1,6 ml) ble behandlet med kaliumhydroksid (94 mg, 1,7 mmol) og omrørt ved 130°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med ytterligere kaliumhydroksid (53 mg, 0,94 mmol) og omrørt ved 140°C i 5,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C, nøytralisert med 6,0 M HCl og rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (70 mg, 70%). LCMS for $C_7H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 214,1$.

20

Trinn 3. *N*-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoyl-klorid



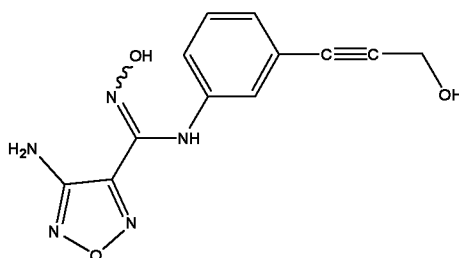
En løsning av *N*'-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid (66 mg, 0,3 mmol) i 6,0 M HCl (0,62 ml) ved 5-10°C ble dråpevis behandlet med en løsning av natriumnitritt (32 mg, 0,47 mmol) i vann (0,5 ml) og omrørt i 2 timer ved 0°C. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet vasket med isvann, hvilket ga ønsket produkt (22 mg, 30%). Filtratet ble ekstrahert med etylacetat (30 ml) som ble vasket med saltvann (10 ml), filtrert og konsentrert, hvilket ga ytterligere produkt (23 mg, 32%) som inneholdt mindre urenheter. Det samlede materiale ble anvendt umiddelbart i neste trinn.

Trinn 4. *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N*'-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

En løsning av *N*-hydroksy-4-morfolin-4-yl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidoylchlorid (40 mg, 0,17 mmol) og 3-brom-4-fluoranilin (49 mg, 0,26 mmol) i etanol (1 ml) ble behandlet med en løsning av *N,N*-diisopropyletylamin (45 µL, 0,26 mmol) i acetonitril (1 ml) og omrørt i 62 timer. Reaksjonsblandingen ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket ga det ønskede produkt (32 mg, 48%). LCMS for C₁₃H₁₄ClFN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 386,0, 388,0.

Eksempel 70

4-amino-*N*'-hydroksy-*N*-[3-(3-hydroksyprop-1-yn-1-yl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid

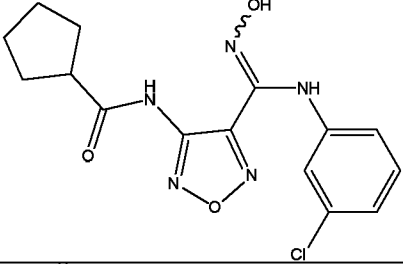
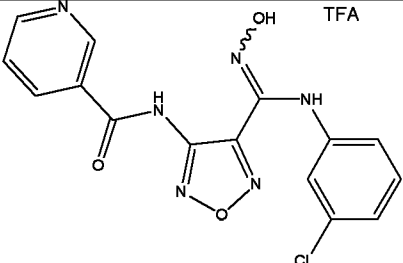
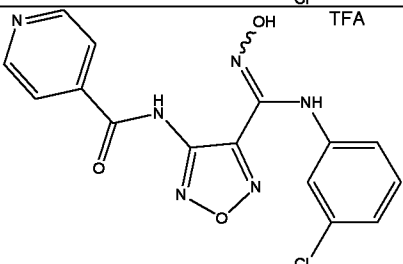
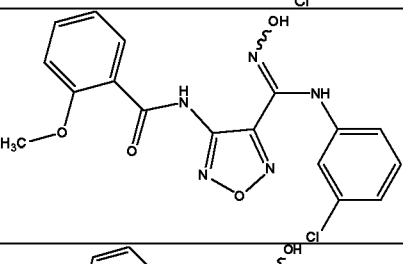
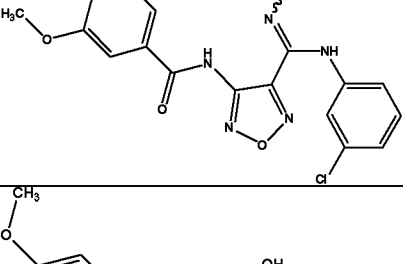
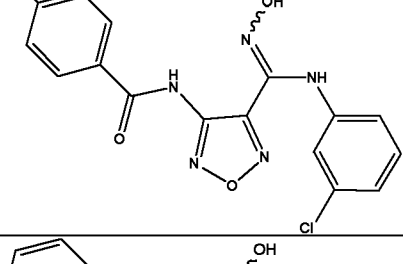
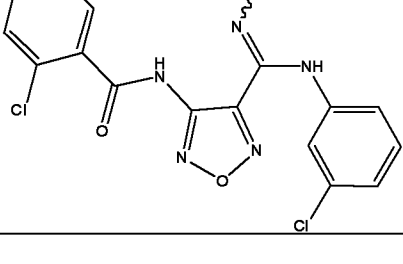


En løsning av 4-amino-*N*'-hydroksy-*N*-(3-jodfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid (19 mg, 55 µmol), 2-propyn-1-ol (3,6 µL, 62 µmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (1 mg, 2 µmol) og kobber(I)jodid (0,4 mg, 2 µmol) i *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml) ble behandlet med *N,N*-dietylamin (74 µL, 0,72 mmol) og oppvarmet i mikrobølger ved 120°C i 15 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 1:1 acetonitril/vann (1,5 ml), filtrert og rensset ved preparativ LCMS, hvilket ga det ønskede produkt (4 mg, 28%). LCMS for C₁₂H₁₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 274,0.

Ytterligere eksempler på forbindelser ifølge oppfinnelsen er gitt nedenfor i Tabell 1.

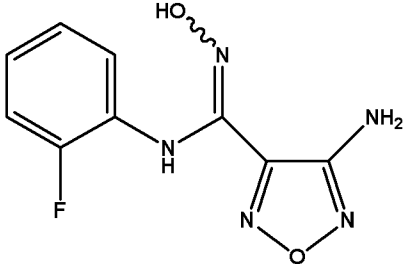
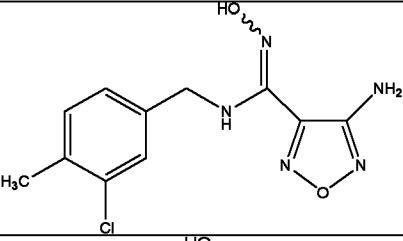
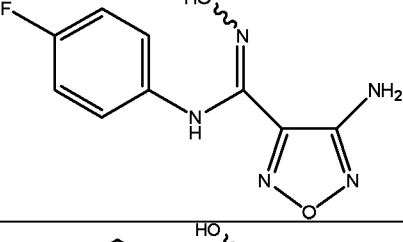
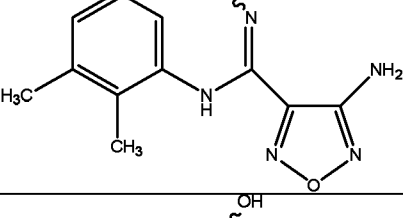
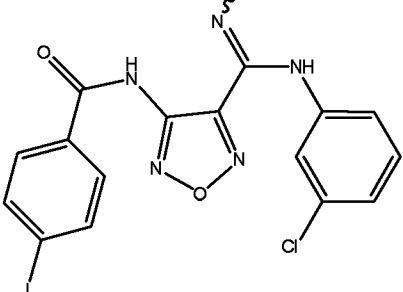
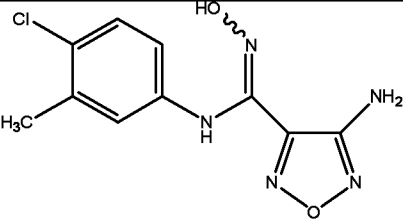
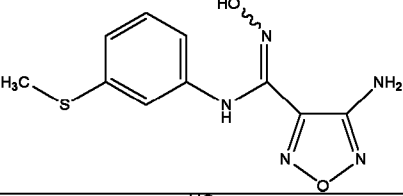
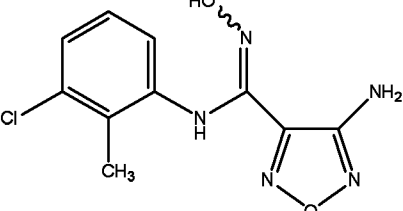
Tabell 1

Eks. nr.	Struktur	Navn	Fremst. metode	MS (M+1)
----------	----------	------	----------------	----------

71		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklopentankarboksamid	Eks. 35	350,0
72		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	359,0
73		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	359,0
74		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksybenzamid	Eks. 35	388,1
75		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metoksybenzamid	Eks. 35	387,9
76		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metoksybenzamid	Eks. 35	388,0
77		2-klor- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid	Eks. 35	391,9

78		3-klor- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid	Eks. 35	391,9
79		4-klor- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid	Eks. 35	391,9
80		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid	Eks. 35	352,0
81		4-amino- <i>N</i> -(3-bromfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	298,0, 300,0
82		4-amino- <i>N</i> -(3-brom-4-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	312,1, 314,1
83		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-4-metoksyfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	284,1
84		4-amino- <i>N</i> -(3,5-dimetylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2
85		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(2-metylbenzyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2

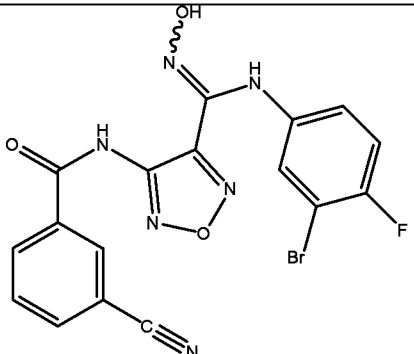
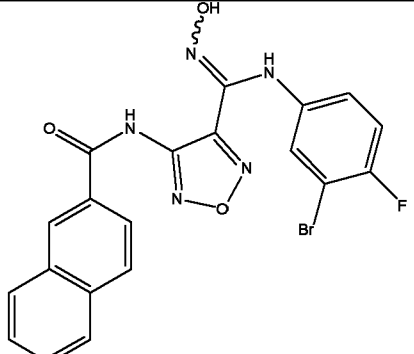
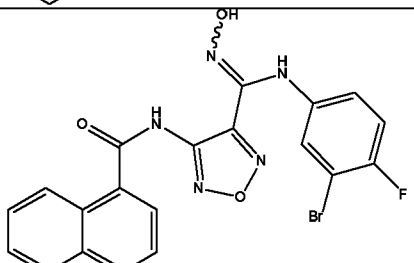
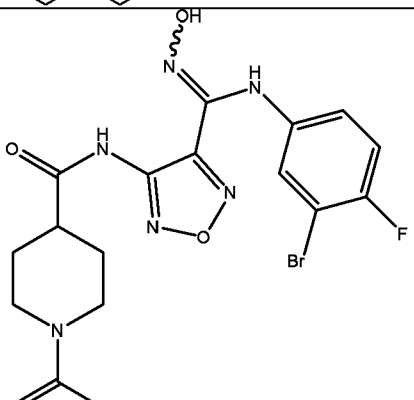
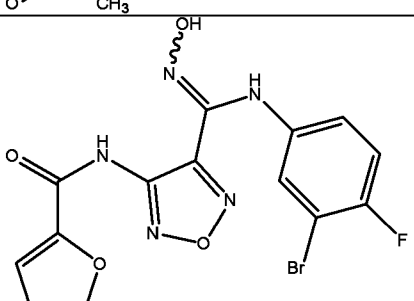
86		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(3-metylbenzyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2
87		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(4-metylbenzyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2
88		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[2-(trifluormetyl)benzyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	302,1
89		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[4-(trifluormetyl)benzyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	302,1
90		4-amino- <i>N</i> -(3-etylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,1
91		4-amino- <i>N</i> -(3,4-diklorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	288,1
92		4-amino- <i>N</i> -(3,5-diklorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	288,1
93		4-amino- <i>N</i> -bifenyl-3-yl- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	296,1

94		4-amino- <i>N</i> -(2-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	238,1
95		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-4-metylbenzyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	282,1
96		4-amino- <i>N</i> -(4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	238,1
97		4-amino- <i>N</i> -(2,3-dimetylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2
98		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimi no)mety]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-jodbenzamid	Eks. 35	483,8
99		4-amino- <i>N</i> -(4-klor-3-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	268,2
100		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[3-(metyltio)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	266,0
101		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-2-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	268,1

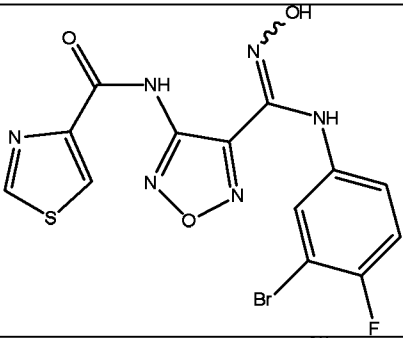
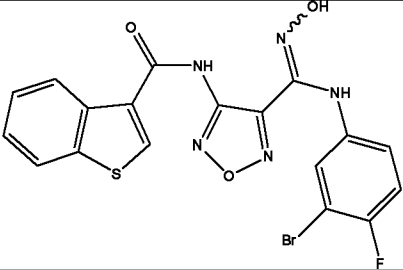
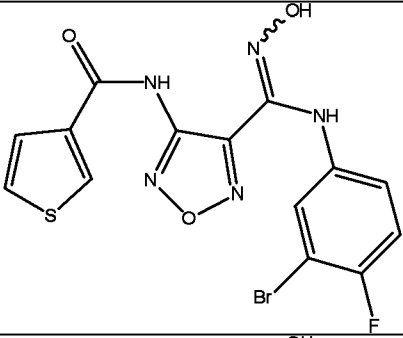
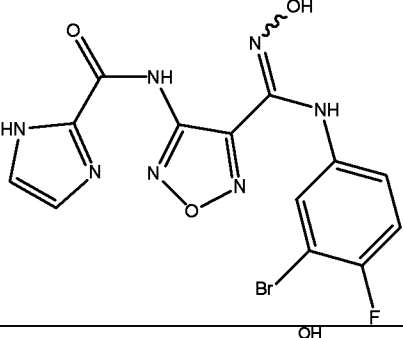
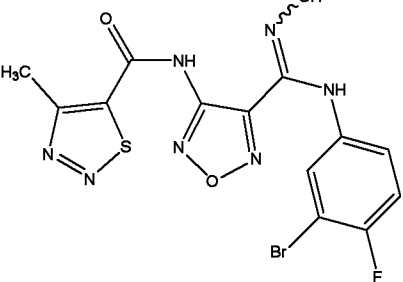
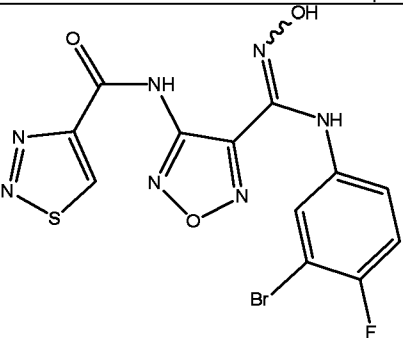
102		4-amino- <i>N</i> -(3-fluor-2-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	252,1
103		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(3-vinylfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	246,1
104		4-amino- <i>N</i> -(3-etylnylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	244,0
105		4-amino- <i>N</i> -(4-fluor-3-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	252,0
106		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(3-jodfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	345,9
107		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(3-isopropylfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	262,2
108		4-amino- <i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	316,1
109		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(4-fenylbutyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	276,2
110		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[3-(1,3-oksazol-5-yl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	287,0

111		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-klorfenyl)-amino](hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-cyanobenzamid	Eks. 35	382,9
112		4-amino- <i>N'</i> -hidroksy- <i>N</i> -[1-fenyletyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	248,2
113		4-amino- <i>N'</i> -hidroksy- <i>N</i> -1-naftyl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	270,2
114		4-amino- <i>N'</i> -hidroksy- <i>N</i> -2-naftyl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	270,2
115		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-2-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hidroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	272,1
116		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-{[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	411,1
117		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-{[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hidroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	411,1

118		4-amino- <i>N</i> -(3-cyklopropylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	260,2
119		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} benzamid	Eks. 35	420,0, 421,9
120		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} nikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	420,9, 422,9
121		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} isonikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	421,0, 422,9
122		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-cyanobenzamid	Eks. 35	444,9, 446,9

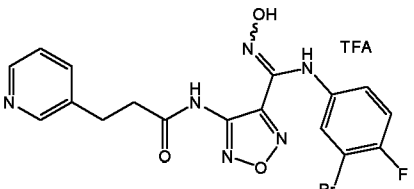
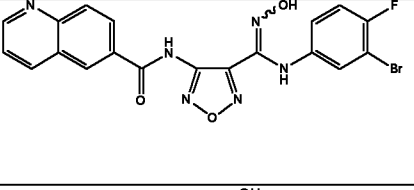
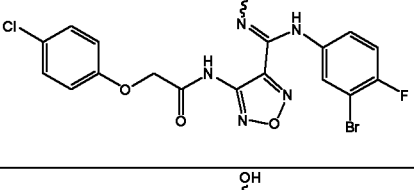
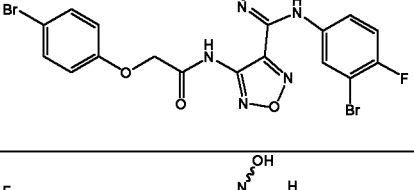
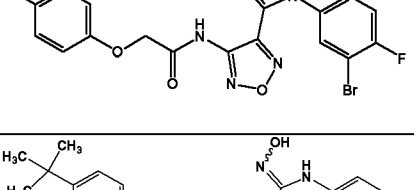
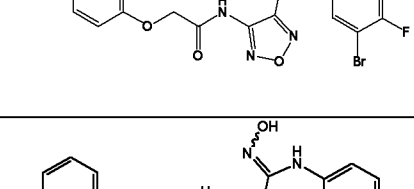
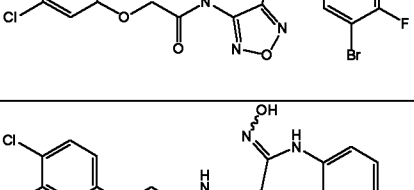
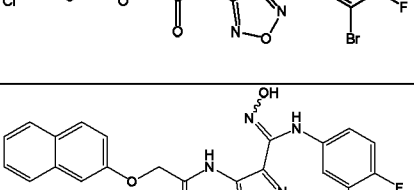
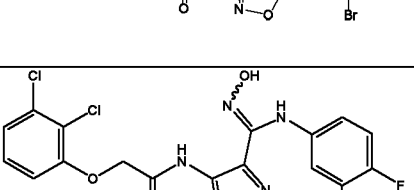
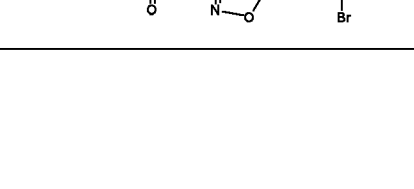
123		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-cyanobenzamid	Eks. 35	445,0, 447,0
124		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-naftamid	Eks. 35	470,0, 472,0
125		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-naftamid	Eks. 35	470,0, 472,0
126		1-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-karboksamid	Eks. 35	469,0, 471,0
127		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-furamid	Eks. 35	409,9, 411,9

128		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-2-karboksamid	Eks. 35	425,9, 427,9
129		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-fenyl-5-(trifluormetyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid	Eks. 35	553,9, 556,0
130		4-(acetilamino)- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid	Eks. 35	476,9, 479,0
131		<i>tert</i> -butyl-{4-[(4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl)-1,2,5-oksadiazol-3-yl]amino)-karbonyl}benzyl}karbamat	Eks. 41	548,9, 551,0
132		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-2-karboksamid	Eks. 41	475,9, 477,9

133		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid	Eks. 41	426,9, 428,9
134		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-3-karboksamid	Eks. 41	475,9, 477,9
135		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-3-karboksamid	Eks. 41	425,8, 427,9
136		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1H-imidazol-2-karboksamid	Eks. 41	409,9, 411,9
137		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,2,3-tiadiazol-5-karboksamid	Eks. 41	441,9, 443,9
138		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamid	Eks. 41	427,9, 429,9

139		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,1-benzisoksazol-3-karboksamid	Eks. 41	460,9 462,9
140		4-(aminometyl)- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid-trifluoracetat	Eks. 41	448,9 450,9
141		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-4-({[(2-fenyletyl)amino]karbonyl}-amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 43	463,0 465,0
142		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({[(cyklopentylamino)karbonyl]amino}- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 43	426,9 428,9
143		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({[(3-cyanofenyl)amino]karbonyl}amino)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 43	459,9 461,9
144		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3- <i>tert</i> -butyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid	Eks. 35	480,0 482,0
145		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksyacetamid	Eks. 35	387,9 389,9
146		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklopentankarboksamid	Eks. 35	412,0 413,9

147		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}butanamid	Eks. 35	385,9, 388,0
148		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metylpropanamid	Eks. 35	386,0, 387,9
149		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid	Eks. 35	371,9, 373,9
150		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cykloheksankarboksamid	Eks. 35	426,0, 427,9
151		4-amino- <i>N</i> -(2,3-diklorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 47	288,0
152		4-amino- <i>N</i> -(3-klorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -metyl-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	268,1
153		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1H-benzimidazol-5-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 35	460,0, 462,0
154		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenoksyacetamid	Eks. 35	449,9, 451,8
155		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklobutankarboksamid	Eks. 35	398,0, 400,0
156		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metylbutanamid	Eks. 35	400,0, 402,0

157		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-pyridin-3-ylpropanamid-trifluoracetat	Eks. 35	449,0, 450,9
158		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}kinolin-6-karboksamid	Eks. 35	470,9, 472,9
159		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-klorfenoksy)acetamid	Eks. 35	483,9, 485,9
160		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-bromfenoksy)acetamid	Eks. 35	527,8, 529,9, 531,8
161		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-fluorfenoksy)acetamid	Eks. 35	468,0, 470,0
162		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4- <i>tert</i> -butylfenoksy)acetamid	Eks. 35	506,0, 508,0
163		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-klorfenoksy)acetamid	Eks. 35	483,9, 485,9
164		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3,4-diklorfenoksy)acetamid	Eks. 35	518,0, 519,9, 522,0
165		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-naftylloksy)acetamid	Eks. 35	500,1, 502,0
166		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,3-diklorfenoksy)acetamid	Eks. 35	517,8, 519,8, 521,8

167		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-klorfenoksy)-2-metylpropanamid	Eks. 35	511,9 513,9
168		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-klorfenoksy)acetamid	Eks. 35	483,8 485,9
169		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenoksy)acetamid	Eks. 35	480,0 481,9
170		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenoksy)acetamid	Eks. 35	479,9 481,9
171		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenoksy)acetamid	Eks. 35	480,0 482,0
172		Benzyl-{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}karbamat	Eks. 35	449,9 451,9
173		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}acetamid	Eks. 35	357,9 359,9
174		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-1-karboksamid	Eks. 48	427,0 429,0

175		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-((3-cyanofenyl)-(metyl)amino)karbonyl}-amino)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 48	473,9, 476,0
176		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(6-metylpyridin-2-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat	Eks. 45	235,1
177		4-([benzyl(metyl)amino]karbonyl)amino)- <i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 48	463,0, 464,9
178		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenylacetamid	Eks. 35	434,0, 436,0
179		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenyl)acetamid	Eks. 35	464,0, 466,0
180		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenyl)acetamid	Eks. 35	464,0, 466,0
181		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenyl)acetamid	Eks. 35	464,0, 466,0
182		4-amino- <i>N</i> -(2,4-diklorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 45	288,0

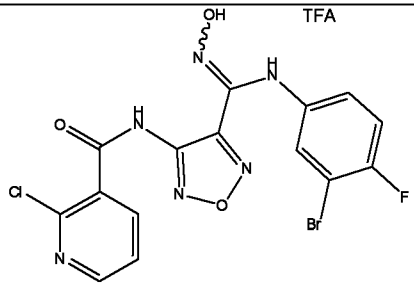
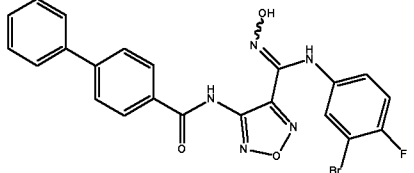
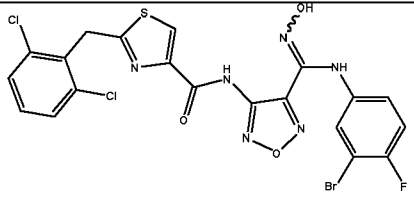
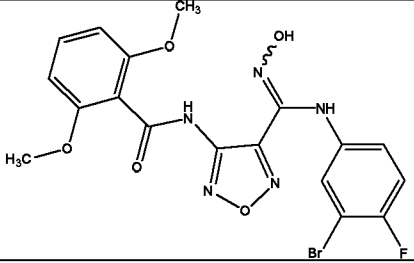
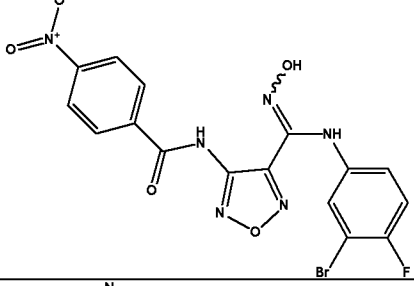
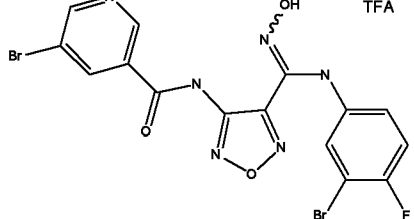
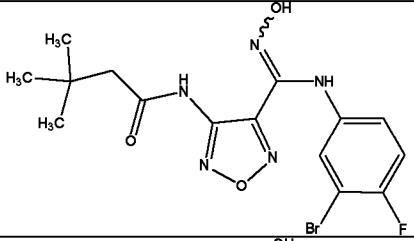
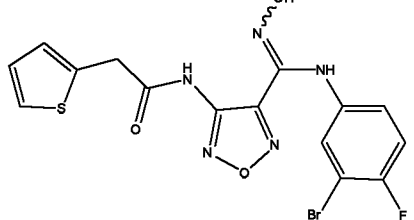
183		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-cyanobenzamid	Eks. 35	444,9 446,9
184		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-bromfenyl)propanamid	Eks. 35	525,9, 527,8, 529,8
185		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-bromfenyl)propanamid	Eks. 35	525,8, 527,8, 529,8
186		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-klorfenyl)propanamid	Eks. 35	481,9, 483,9
187		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-klorfenyl)propanamid	Eks. 35	481,9, 483,9
188		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-fluorfenyl)propanamid	Eks. 35	466,0, 467,9
189		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-fluorfenyl)propanamid	Eks. 35	465,9, 467,9

190		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-klorfenyl)propanamid	Eks. 35	481,9 483,9
191		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-metylfenyl)propanamid	Eks. 35	462,0 464,0
192		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)-propanamid	Eks. 35	515,9 517,9
193		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-fluorfenyl)propanamid	Eks. 35	465,9 468,0
194		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-metoksyfenyl)propanamid	Eks. 35	477,9 479,9
195		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-metoksyfenyl)propanamid	Eks. 35	477,9 480,0
196		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metoksyfenyl)propanamid	Eks. 35	477,9 479,9
197		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metylfenyl)propanamid	Eks. 35	462,0 463,9

198		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]-propanamid	Eks. 35	515,9, 517,9
199		3-[2,5-bis(trifluormetyl)-fenyl]- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid	Eks. 35	583,9, 585,9
200		3-[3,5-bis(trifluormetyl)-fenyl]- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid	Eks. 35	583,9, 585,9
201		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-3-fenylpropanamid	Eks. 35	462,0, 464,0
202		2-benzyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid	Eks. 35	504,0, 506,0
203		4-amino- <i>N</i> -(5-klor-2-metoksyfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	284,1
204		4-amino- <i>N</i> -(5-klor-2-metylfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	268,1

205		4-amino- <i>N</i> -(5-klor-2-nitrofenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 47	299,0
206		4-amino- <i>N</i> -(5-klor-2-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 47	272,1
207		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-[4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboksamid	Eks. 35	573,0, 575,0
208		1-benzyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3- <i>tert</i> -butyl-1H-pyrazol-5-karboksamid	Eks. 35	556,0, 558,0
209		2-(benzyloksy)- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}acetamid	Eks. 35	463,9, 466,0
210		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(4-klorfenyl)cyklopentan-karboksamid	Eks. 35	521,9, 523,9
211		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-fenoksybenzamid	Eks. 35	511,9, 513,9
212		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4,6-triklorbenzamid	Eks. 35	521,8, 523,8, 525,8

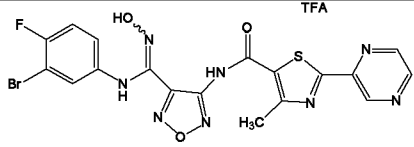
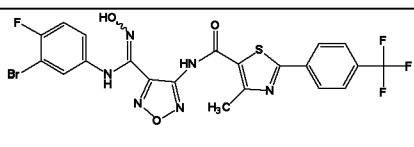
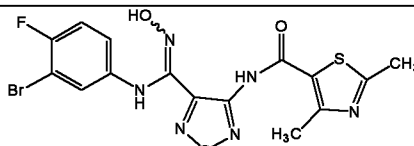
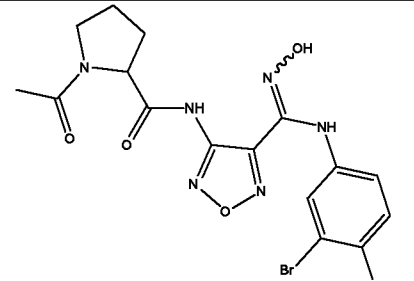
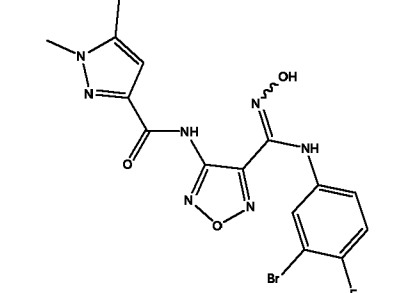
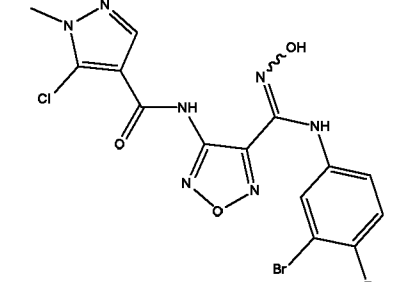
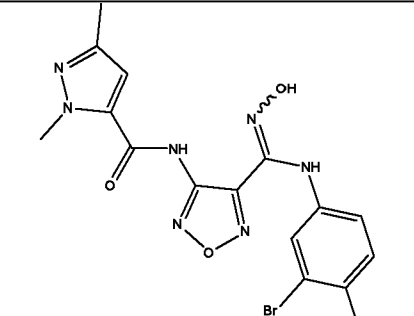
213		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksybenzamid	Eks. 35	449,9 451,9
214		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metoksybenzamid	Eks. 35	449,9 451,9
215		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-difenylacetamid	Eks. 35	510,0 512,0
216		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(trifluormetoksy)benzamid	Eks. 35	503,9 505,9
217		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metoksybenzamid	Eks. 35	449,9 451,8
218		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,4-dimetoksybenzamid	Eks. 35	479,9 481,9
219		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-nitrofenoksy)acetamid	Eks. 35	494,9 496,9

220		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-klornikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	454,9 456,9
221		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}bifenyl-4-karboksamid	Eks. 35	496,0 497,9
222		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,6-diklorbenzyl)-1,3-tiazol-4-karboksamid	Eks. 35	584,8 586,8 588,8
223		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,6-dimetoksybenzamid	Eks. 35	479,9 482,0
224		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-nitrobenzamid	Eks. 35	464,9 466,9
225		5-brom- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid-trifluoracetat	Eks. 35	498,8 500,8 502,8
226		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid	Eks. 35	413,9 415,9
227		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-tienyl)acetamid	Eks. 35	439,9 441,9

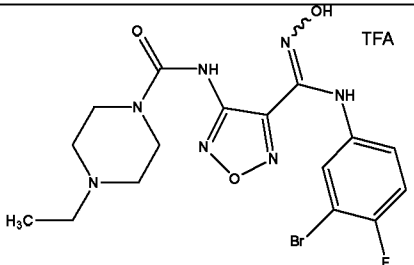
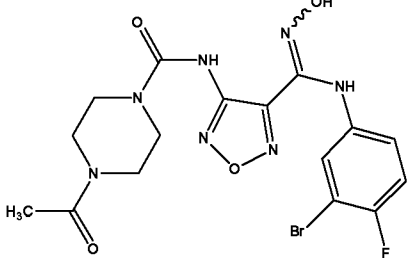
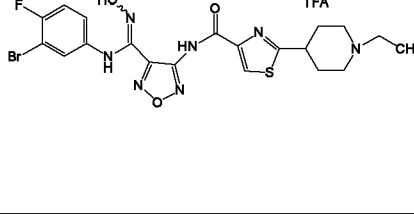
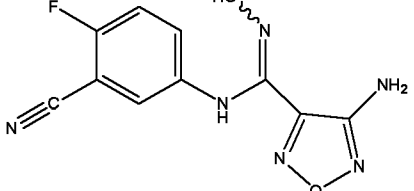
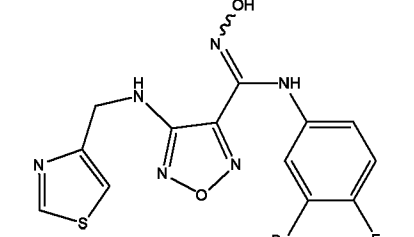
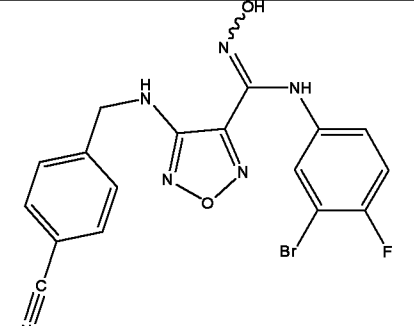
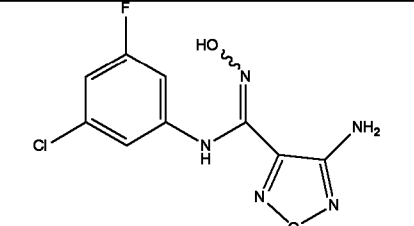
228		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylbutanamid	Eks. 35	462,0 464,0
229		4-amino- <i>N</i> -(2-brom-5-klorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 47	332,0 334,0
230		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-dimetylpropanamid	Eks. 35	400,0 401,9
231		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(morfolin-4-ylmetyl)benzamid trifluoracetat	Eks. 35	519,0 521,0
232		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzamid-trifluoracetat	Eks. 35	567,0 569,0
233		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(fenylacetyl)piperidin-4-karboksamid	Eks. 53	545,0 547,0
234		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-karboksamid	Eks. 53	505,0 507,0
235		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-pyridin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 35	504,0 506,0

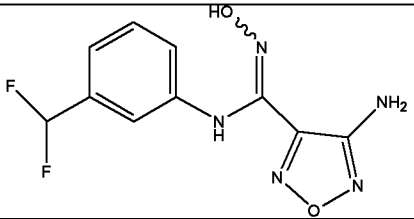
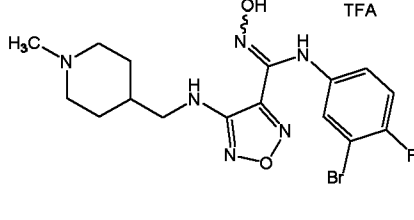
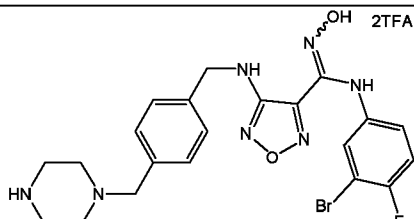
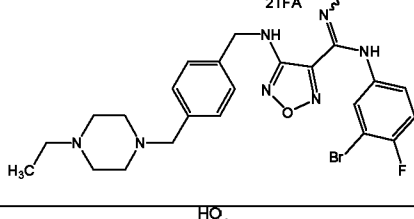
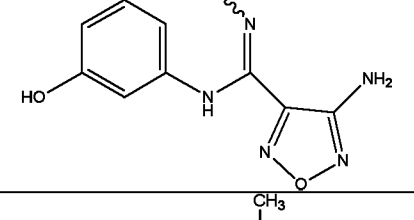
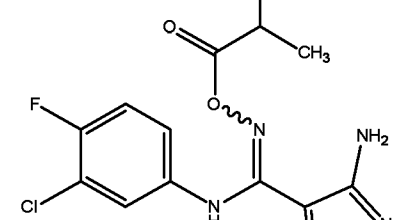
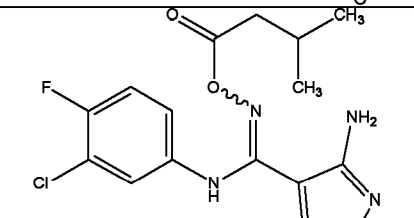
236		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-nitrobenzamid	Eks. 35	464,9 466,9
237		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-nitrobenzamid	Eks. 35	464,9 466,9
238		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-isopropylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 55	469,0 471,0
239		<i>tert</i> -butyl-4-{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl-1,3-tiazol-2-yl}piperidin-1-karboksylat	Eks. 51	510,0 512,0*
240		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenyl-1,3-tiazol-4-karboksamid	Eks. 35	502,9 504,9
241		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-1,3-tiazol-4-karboksamid	Eks. 35	441,0 443,0
242		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-piperidin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamidhydroklorid	Eks. 52	510,0 512,0
243		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-cyanofenoksy)acetamid	Eks. 57	475,0 476,9

244		<i>tert</i> -butyl-3-[(4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino]karbonylpiperidin-1-karboksylat	Eks. 51	527,0, 529,0
245		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-nitrofenyl)propanamid	Eks. 51	493,0, 494,9
246		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-nitrofenoksy)acetamid	Eks. 51	494,9, 497,0
247		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-nitrofenoksy)acetamid	Eks. 51	494,9, 496,9
248		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 52	426,9, 429,0
249		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyridin-3-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 57	518,0, 520,0
250		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboksamid	Eks. 57	441,0, 443,0
251		2-amino- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino]-(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 57	442,0, 444,0

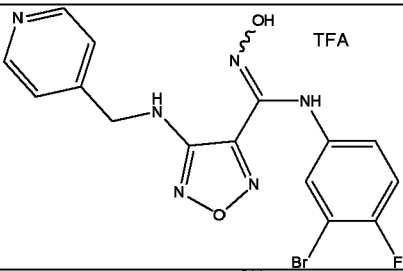
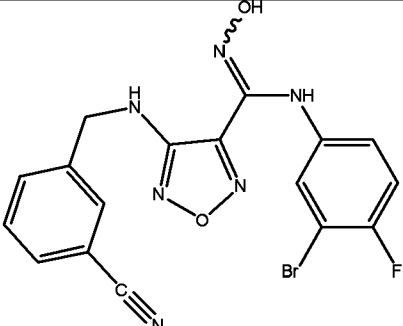
252		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyrazin-2-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 51	519,0 521,0
253		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-5-karboksamid	Eks. 51	585,0 587,0
254		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboksamid	Eks. 57	455,0 457,0
255		1-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}pyrrolidin-2-karboksamid	Eks. 51	454,9 456,9
256		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamid	Eks. 35	437,9 439,9
257		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-5-klor-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid	Eks. 35	457,9 459,9
258		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-karboksamid	Eks. 35	438,0 440,0

259		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-metyl-1H-imidazol-2-karboksamid	Eks. 51	424,1, 426,0
260		4-[(acetylamino)metyl]- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid	Eks. 56	491,0, 493,0
261		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-4-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 58	441,0, 443,0
262		1-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid	Eks. 53	469,0, 471,0
263		1-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-4-karboksamid	Eks. 53	483,0, 485,0
264		1-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid	Eks. 53	545,0, 547,0
265		4-(benzylamino)- <i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 49	406,1, 408,0
266		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etylpiperidin-3-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 55	455,0, 457,0

267		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-etyl piperazin-1-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 48	456,0 458,0
268		4-acetyl- <i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} piperazin-1-karboksamid	Eks. 48	470,0 472,0
269		<i>N</i> -{4-[(<i>E,Z</i>)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksy-imino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(1-etyl piperidin-4-yl)-1,3-tiazol-4-karboksamid-trifluoracetat	Eks. 55	538,0 540,0
270		4-amino- <i>N</i> -(3-cyano-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	263,1
271		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-4-[(1,3-tiazol-4-yl)metyl]amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 60	413,0 415,0
272		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(4-cyanobenzyl)amino]- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 60	431,0 433,0
273		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-5-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	272,0

274		4-amino- <i>N</i> -[3-(difluormetyl)fenyl]- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	270,1
275		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat	Eks. 60	427,0, 429,0
276		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-4-{[4-(piperazin-1-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-bis(trifluoracetat)	Eks. 60	504,0, 506,0
277		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]benzyl}amino)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-bis(trifluoracetat)	Eks. 60	532,2, 534,2
278		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(3-hydroksyfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	236,1
279		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -(isobutyryloksy)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 67	342,0
280		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -[(3-metylbutanoyl)oksy]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 67	356,0

281		4-amino- <i>N'</i> -(benzoyloksy)- <i>N</i> -(3-klor-4-fluorfenyl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 67	376,0
282		4-amino- <i>N</i> -(3-klor-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -[(2,2-dimetylpropanoyl)oksy]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 67	356,0
283		4-amino- <i>N</i> -[3-(cyanometyl)-feny]- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	259,1
284		4-amino- <i>N</i> -(3-cyano-2-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	263,1
285		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[3-(metoksymetyl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	264,1
286		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -[3-(3-metoksyprop-1-yn-1-yl)fenyl]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 70	287,9
287		4-amino- <i>N'</i> -hydroksy- <i>N</i> -(2-metyl-1,3-benzoksazol-4-yl)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 1	275,0
288		4-anilino- <i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 69	392,0, 394,0

289		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)- <i>N'</i> -hydroksy-4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid-trifluoracetat	Eks. 63	406,9, 408,9
290		<i>N</i> -(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(3-cyanobenzyl)amino]- <i>N'</i> -hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid	Eks. 64	430,9, 432,9

*([M-Boc+H]+H)⁺

Eksempel A

5 Humant idolamin-2,3-dioksygenase (IDO) enzymforsøk

Humant idolamin-2,3-dioksygenase (IDO) med et N-terminalt His-merke ble uttrykt i *E.coli* og rensert til homogenitet. IDO katalyserer oksidativ spaltning av pyrrolringen i indolkjernen i tryptofan, hvilket gir *N'*-formylkynurenin. Forsøkene ble utført ved romtemperatur som beskrevet i litteraturen ved anvendelse av 95 nM IDO og 2 mM D-Trp i nærvær av 20 mM askorbat, 5 µM metylenblått og 0,2 mg/ml katalase i 50 mM kaliumfosfatbuffer (pH 6,5). De innledende reaksjonshastigheter blir registrert ved kontinuerlig å følge absorbansøkning ved 321 nm på grunn av dannelse av *N'*-formylkynurenin. Se: Sono, M., Taniguchi, T., Watanabe, Y. og Hayaishi, O. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 1339-1345 Forbindelser ifølge oppfinnelsen som har en IC₅₀ mindre enn ca. 100 µM ble betraktet aktive.

15 Eksempel B

Bestemmelse av inhibitor-aktivitet i HeLa celle-basert indolamin-2,3-dioksygenase (IDO)/Kynurenin-forsøk

HeLa-celler (#CCL-2) ble oppnådd fra American Type Tissue Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) og rutinemessig holdt i minimum essensielt medium (eagle) med 2 mM L-glutamin og Earle's BSS regulert til å inneholde 1,5 g/L natriumbikarbonat, 0,1 mM ikke-essensielle aminosyrer, 1 mM natrium-pyruvat og 10 % føtalt bovint serum (alle fra Invitrogen). Celler ble holdt ved 37°C i en fuktet inkubator tilført 5% CO₂. Forsøket ble utført som følger: HeLa-celler ble podet i en 96-brønn kulturplate med en densitet på 5 x 10³ pr. brønn og dyrket natten over. Neste dag ble IFN-γ (50 ng/ml endelig konsentrasjon) og serie-fortynninger av forbindelser (totalt volum på 200 µL dyrkningsmedium) tilsatt i celler. Etter 48 timers inkubering ble 140 µL av supernatanten pr. brønn overført til en ny 96-brønn plate. 10 µL av 6,1 N

trikloreddiksyre (#T0699, Sigma) ble blandet inn i hver brønn og inkubert ved 50°C i 30 min for å hydrolysere *N*-formylkynurenin produsert av indolamin-2,3-dioksygenase til kynurenin.

Reaksjonsblandingen ble deretter sentrifugert i 10 min ved 2500 rpm for å fjerne sedimenter. 100 µL av supernatanten pr. brønn ble overført til en annen 96-brønn plate og blandet med 100 µL av 2% (vekt/volum) *p*-dimetylaminobenzaldehyd (#15647-7, Sigma-Aldrich) i eddiksyre. Den gule fargen avledet fra Kynurenin ble målt ved 480 nm ved anvendelse av en SPECTRAMax 250 mikroplateleser (Molecular Devices). L-kynurenin (#K8625, Sigma) ble anvendt som standard. Standardene (240, 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75, 1,87 µM) ble fremstilt i 100 µL dyrkningsmedier og blandet med likt volum av 2 % (vekt/volum) *p*-dimetylaminobenzaldehyd. Prosent hemning ved individuelle konsentrasjoner ble bestemt og gjennomsnittsverdier for duplikater ble oppnådd. Dataene blir analysert ved anvendelse av ikke-lineær regresjon for å danne IC₅₀-verdier (Prism Graphpad). Se: Takikawa O, et al. (1988). Mechanism of interferon-gamma action. Characterization of indoleamin 2,3-dioxygenase in cultured human cells induced by interferon-gamma and evaluation of the enzyme-mediated tryptophan degradation in its anticellular activity. J. Biol. Chem. 263(4):2041-8. Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelser ifølge oppfinnelsen som har en IC₅₀ mindre enn ca. 100 µM ble betraktet aktive.

Eksempel C

Bestemmelse av effekt av IDO-inhibitorer på T-celleproliferasjon som er undertrykket av IDO-uttrykkende dendritiske celler

Monocytyter ble oppsamlet fra humane perifere mononukleære celler ved leukoforese. Monocytyter ble deretter podet med en densitet på 1×10^6 celler/brønn i en 96-brønn plate, ved anvendelse av RPMI 1640 medium supplert med 10 % føtalt bovint serum og 2 mM L-glutamin (alle fra Invitrogen). Adherente celler ble beholdt på platen etter natten over kultur ved 37°C. Adherente monocytyter ble deretter stimulert i 5-7 dager med 100 ng/ml GM-CSF (# 300-03, PeproTech) og 250 ng/ml IL-4 (#200-04, PeproTech), fulgt av aktivering med 5 µg/ml LPS fra *Salmonella typhimurium* (#437650, Sigma) og 50 ng/ml IFN-γ (# 285-IF, R&D Systems) i ytterligere 2 dager for å fremkalle dendritisk cellemodning.

Etter dendritisk celleaktivering ble mediet erstattet med komplett RPMI 1640 supplert med 100-200 U/ml IL-2 (#CYT-209, ProSpec-Tany TechnoGene) og 100 ng/ml anti-CD3 antistoff (#555336, PharMingen), T-celler ($2-3 \times 10^5$ celler/brønn) og serie-fortynninger av IDO-forbindelser. Etter inkubering i 2 dager til ble T-celleproliferasjon målt ved BrdU innføringsforsøk, ved anvendelse av kolorimetrisk celleproliferasjon ELISA-sett i henhold til produsentens instruksjon (#1647229, Roche Molecular Biochemicals). Celler ble kontinuerlig dyrket i 16-18 timer i nærvær av 10 µM BrdU merkingsløsning. Deretter ble merkingsmedium fjernet og 200 µL FixDenat pr. brønn ble satt til cellene og inkubert i 30 minutter ved romtemperatur. FixDenat-løsningen ble fjernet og 100 µL/brønn anti-BrdU-POD antistoff konjugat arbeidsløsning ble tilsatt. Reaksjonen ble utført i 90 minutter ved romtemperatur. Antistoff-

konjugatet ble deretter fjernet og celler ble skyllet tre ganger med 200 µL/brønn vaskeløsning. Til slutt ble 100 µL/brønn av substratløsning tilsatt og resultatene ble oppnådd ved anvendelse av en mikroplateleser (Spectra Max PLUS, Molecular Devices) under fargeutvikling. Multiple avlesninger ved forskjellige tidspunkter ble oppnådd for å sikre at dataene var innen det lineære området. Dataene ble rutinemessig oppnådd fra replikerte forsøk og passende kontroller ble inkludert. Se: Terness P, et al. (2002). Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamin 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J. Exp. Med.* 196(4):447-57; og Hwu P, et al. (2000). Indoleamin 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J. Immunol.* 164(7):3596-9. Foreliggende oppfinnelse omfatter videre forbindelser ifølge oppfinnelsen som har en IC₅₀ mindre enn ca. 100 µM ble betraktet aktive.

Eksempel D

In vivo testing av IDO-inhibitorer for antitumor-aktivitet

In vivo anti-tumor-effektivitet kan testes ved anvendelse av modifiserte tumor allograft/xenograft-protokoller. For eksempel er det beskrevet i litteraturen at IDO-hemning kan synergere med cytotoksisk kjemoterapi i immun-kompetente mus (Muller, A.J., et al). Denne synergi ble vist å være avhengig av T-celler ved sammenligning av de synergistiske effekter av en undersøkt IDO-inhibitor i murine tumor-xenograft-modeller (f.eks. B16 og relaterte varianter, CT-26, LLC) dyrket i immun-kompetente syngene mus med den observert i syngene mus behandlet med nøytraliserende anti-CD4 antistoffer eller samme tumorer dyrket i immun-kompromitterte mus (f.eks. nu/nu).

Konseptet med differensielle anti-tumor-effekter i immun-kompetente versus immun-kompromitterte mus kan også tillate testing av undersøkte IDO-inhibitorer som enkle midler. For eksempel vokser LLC-tumorer godt i deres syngene vertsstamme, C57Bl/6. Imidlertid, hvis disse mus behandles med IDO-inhibitor 1-MT (versus placebo) blir dannelsen av tumorer markert forsinket, hvilket indikerer at IDO-hemning var vekst-hemmende (Friberg, M., et al). Ved å følge denne logikk kan man undersøke effektiviteten av IDO-hemning i LLC xenograft tumor-modell dyrket i C57Bl/6 immun-kompetente mus og sammenligne den med virkningene av IDO-inhibitorer på LLC tumorvekst i nakne eller SCID mus (eller C57Bl/6 mus behandlet med antistoffer som nøytraliserer T-celle-aktivitet). Ettersom virkningene av lindring av tumor-mediert immun-undertrykkende aktivitet til IDO sannsynligvis vil avvike avhengig av det immunogene potensiale av forskjellige tumor-modeller, kan genetiske modifikasjoner gjøres med tumor-cellene for å øke deres immunogene potensiale. For eksempel øker ekspresjon av GM-CSF i B16.F10 celler deres immunogene potensiale (Dranoff, G., et al). Som sådanne kan man i noen tumormodeller (f.eks. B16.F10) generere [poly]kloner som uttrykker immun-stimulerende proteiner så som GM-CSF og teste de veksthemmende effekter av IDO-inhibitorer mot tumorer etablert fra disse tumorceller i både immun-kompetente og -kompromitterte mus.

En tredje metode for bedømmelse av

effektiviteten av IDO-inhibitorer *in vivo* anvender

‘pre-immunisering’ av murine tumor allograft/xenograft modeller. I disse modeller blir immun-kompetente mus sensibilisert til et spesifikt tumor-antigen eller antigener for å etterligne en terapeutisk anti-tumor-

- 5 vaksinasjon. Dette primer musen for en anti-tumor-respons mediert av immunsystemet når mus deretter blir utfordret med murine tumorcellelinjer (som har lignende tumor-antigener som de anvendt for immunisering) i xenograft-forsøk. Ekspresjon av IDO er vist å sløve anti-tumor-responsen og tillater xenograft å vokse raskere. Først og fremst blir veksten av tumorer i denne modellen hemmet av IDO-inhibitor 1-MT (Uyttenhove, C., et al). Denne modellen er spesielt attraktiv ettersom IDO-aktivitet er permissiv for P815
10 tumorvekst og spesifikk hemning av IDO bør derfor være veksthemmende.

Endelig kan terapeutisk immunisering anvendes for å bedømme virkningen av IDO- inhibitorer *in vivo*. For eksempel har det vært demonstrert ved anvendelse av B16-BL6 celler at én kan utfordre Blk/6 mus med en intravenøs injeksjon av tumorceller fulgt av behandling med et godt karakterisert immunogent peptid (f.eks. TRP-2; SVYDFFVWL) uttrykt av tumor-celler (Ji, et al., J. Immunol, 2005, 175:1456-63).

- 15 Først og fremst kan immunsystem- modifikatorer, så som anti-CTL-4 antistoff, forbedre responser på slike terapeutiske immuniseringer. Virkningen av IDO-inhibitorer kan evalueres på lignende måte - tumor peptid-immunisering med eller uten IDO-inhibitor. Effektivitet blir bedømt ved dyre- overlevelse (tid til død) eller ved måling av tumor-metastaser i lungene og/eller andre organer på definerte tidspunkter.

- I hvilken som helst/alle ovennevnte modeller kan det også være mulig direkte og/eller indirekte å
20 måle antallet og/eller aktiviteten til tumor-reaktive immunceller. Metoder for å måle antallet og/eller aktiviteten til tumor-reaktive immunceller er veletablert og kan utføres ved anvendelse av teknikker familiære for fagfolk på området (Current Protocols in Immunology, vol 4, Coligan, J.E., et al; Immunotherapy of Cancer, Human Press, 2006, Disis, M.L. og referanser deri). Konseptuelt kan en reduksjon i de immune suppressive effekter av IDO resultere i øket antall eller reaktivitet til tumor-
25 spesifikke immunceller. Videre kan IDO-hemning ytterligere øke antallet eller reaktiviteten til tumor-reaktive immunceller når kombinert med andre terapeutiske midler, for eksempel kjemoterapeutika og/eller immun-modulatorer (f.eks. anti-CTLA4 antistoff).

- Alle allograft/xenograft-forsøk kan utføres ved anvendelse av standard tumor-teknikker (oversikt av Corbett, et al). Kloning og innføring av gener (f.eks. IDO, GM-CSF) i tumorcellelinjer kan utføres ved
30 anvendelse av teknikker kjent for fagfolk på området (oversikt i Sambrook, J, et al). Se: Corbett, T., Polin, L., et al. *In vivo* methods for screening and preclinical testing. Cancer Drug Discovery and Development: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval, 2. Ed. Teicher, B.A. og Andrews, P.A., Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2004; Dranoff, G., Jaffee, E., et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
35 stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 90:3539-3543, 1993; Friberg, M., Jennings, R., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. Int. J. Cancer: 101:151-155, 2002; Muller, A. J., DuHadaway, J.B., et al.

Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene *Bin1*, potentiates cancer chemotherapy. Nat. Med. 11:312-319, 2005; Sambrook, J, Russel, D. Molecular Cloning: A laboratory Manual (3. utgave). Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, USA. 2001; og Uyttenhove, C., Pilotte, L., et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase. Nat. Med. 9:1269-1274, 2003.

Eksempel E

10 *In vivo* testing av IDO-inhibitorer i human immunsvikt-virus-1 (HIV-1) encefalitt-modell

1. Celleisolering og viral infeksjon

Monocyttar og PBL kan oppnås ved motstrøms sentrifugal utslemming av leukoferese-pakker fra HIV-1, 2 og hepatitt B seronegative donorer. Monocyttar blir dyrket i suspensjonskultur ved anvendelse av Teflon-kolber i Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM, Sigma-Aldrich) supplert med 10 % varme-
 15 inaktivert samlet humant serum, 1 % glutamin, 50 µg/ml gentamicin, 10 µg/ml ciprofloxacin (Sigma) og 1000 U/ml sterkt rensa rekombinant human makrofag koloni-stimulerende faktor. Etter syv dagar i kultur blir MDM infisert med HIV-1_{ADA} med infeksjonsmultiplisitet på 0,01.

2. Hu-PBL-NOD/SCID HIVE mus

25 Fire uker gamle NOD/C.B-17 SCID hannmus kan anskaffes (Jackson Laboratory). Dyrene blir holdt i sterile mikroisolator-bur under patogen-frie betingelser. Alle dyr blir injisert intraperitonealt med rotte anti-CD122 (0,25 mg/mus) tre dagar før PBL transplantasjon og to ganger med kanin asialo-GM1 antistoffer (0,2 mg/mus) (Wako) én dag før og tre dagar etter PBL-injeksjon (20×10^6 celler/mus). HIV-1_{ADA}-infiserte MDM (3×10^5 celler i 10 µL) blir injisert intrakranielt (i.c.) åtte dagar etter PBL-rekonstituering som
 25 genererer hu-PBL-NOD/SCID HIVE mus. Umiddelbart etter i.c. injeksjon av HIV-1 infisert MDM blir hu-PBL-NOD/SCID HIVE mus subkutan (s.c) implantert med kontroll (konstituent) eller forbindelse-pellet (14 eller 28 dagar langsam frigjøring, Innovative Research). Innledende forsøk blir utforma for å bekrefte induksjon av virus-spesifikke CTL i hu PBL-NOD/SCID HIVE dyr behandla med IDO-forbindelser. Dette blir bekrefte ved tetramer-merking og neuropatologiske analyser av MDM-eliminering fra hjernevevet.
 30 Deretter blir forsøket utforma for å analysere human lymfocyt-rekonstituering, humorale immunresponser og nevropatologiske endringer. I disse forsøk blir dyr tappa for blod på dag 7 og avlivet 14 og 21 dagar etter i.c. injeksjon av human MDM. Blod oppsamla i EDTA-inneholdende rør blir anvendt for strømningscytometri og plasma blir anvendt for deteksjon av HIV-1 p24 ved anvendelse av ELISA (Beckman Coulter™). HIV-1-spesifikke antistoffer blir detektert ved Western blot tester i henhold til
 35 produsentens instruksjoner (Cambridge Biotech HIV-1 Western blot kit, Calypte Biomedical). Lignende mengde av virus-spesifikke antistoffer blir detektert i kontroll- og forbindelse-behandlede dyr. Totalt tre uavhengige forsøk kan utføres ved anvendelse av tre forskjellige humane leukocyt-donorer.

3. FACSscan av perifert blod og milt i hu PBL-NOD/SCID HIVE mus

To-farget FACS analyse kan utføres på perifert blod uke 1-3 og splenocytter uke 2 og 3 etter i.c. injeksjon av human MDM. Celler blir inkubert med fluorokrom-konjugerte monoklonale Ab (mAb) til human CD4, CD8, CD56, CD3, IFN- γ (eBioscience) i 30 min ved 4°C. For å bedømme den cellulære immunrespons blir IFN- γ intracellulær merking utført i kombinasjon med anti-human CD8 og FITC-konjugerte anti-mus CD45 for å utelukke murine celler. For å bestemme Ag-spesifikk CTL blir allofukocyanin-konjugert tetramer-merking for HIV-1^{gag} (p17 (aa77-85) SLYNTVATL, SL-9) og HIV-1^{pol} [(aa476-485) ILKEPVHGV, IL-9] utført på fyttohemagglutinin/interleukin-2 (PHA/IL-2)-stimulerte splenocytter. Celler blir merket i henhold til anbefalingene til NIH/National Institute of Allergy and Infections Disease, National Tetramer Core Facilities. Data ble analysert med FACS Calibur™ ved anvendelse av CellQuest programvare (Becton Dickinson Immunocytometry System).

4. Histopatologi og bildeanalyser

Hjernevev blir oppsamlet på dager 14 og 21 etter i.c. injeksjon av MDM, fiksert i 4 % fosfat-bufret paraformaldehyd og innleiret i paraffin eller frosset ved -80 °C for senere anvendelse. Koronale snitt fra de innleirede blokker blir kuttet for å identifisere injeksjonsstedet. For hver mus blir 30-100 (5- μ m-tykke) serielle snitt kuttet fra det humane MDM injeksjonssted og 3-7 slides (10 snitt fra hverandre) blir analysert. Hjerne-snitt blir deparaffinisert med xylen og hydratisert i gradient-alkoholer. Immunohistokjemisk merking følger en basisk indirekte protokoll, ved anvendelse av antigen-gjenvinning ved oppvarming til 95°C i 0,01 mol/L citrat-buffer i 30 min for antigen-gjenvinning. For å identifisere humane celler i musehjerner, blir mAb til vimentin (1:50, klon 3B4, Dako Corporation), som identifiserer alle humane leukocytter anvendt. Humane MDM og CD8⁺ lymfocytter blir detektert med henholdsvis CD68 (1:50 fortytning, klon KP 1) og CD8 (1:50 fortytning, klon 144B) antistoffer. Virus-infiserte celler blir merket med mAb til HIV-1 p24 (1:10, klon Kal-1, alle fra Dako). Reaktive murine mikrogiale celler blir detektert med Iba-1 antistoff (1:500, Wako). Ekspresjon av humane IDO (huIDO) blir visualisert med Ab oppnådd fra Department of Cell Pharmacology, Central Research Institute, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan. Primære antistoffer blir detektert med de passende biotinylerede sekundære antistoffer og visualisert med avidin-biotin-komplekser (Vectastain Elite ABC kit, Vector Laboratories) og pepperrot-peroksidase- (HRP) koblet dekstran polymer (EnVision, Dako Corporation). Immunmerkede snitt blir motmerket med Mayer's hematoksylin. Snitt fra hvilke primært antistoff er deletert eller irrelevant IgG isotype er innført tjener som kontroller. To uavhengig observatører teller, på en blindet måte, antall CD8⁺ lymfocytter, CD68⁺ MDM og HIV-1 p24⁺ celler i hvert snitt fra hver mus. Lys- mikroskopiske undersøkelser blir utført med et Nikon Eclipse 800 mikroskop (Nikon Instruments Inc). Semi-kvantitativ

analyse for Iba1 (prosentdel av område okkupert av immunomerking) blir utført ved datamaskin-assistert bildeanalyse (Image-Pro®Plus, Media Cybernetics) som tidligere beskrevet.

5 5. Statistikkanalyser

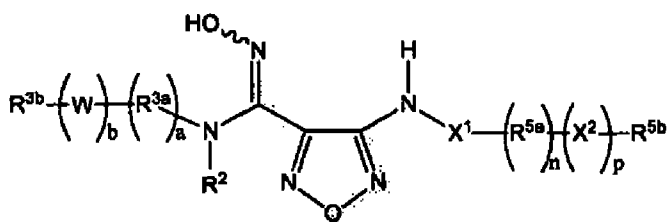
Data kan analyseres ved anvendelse av Prism (Graph Pad) med Student *t*-test for sammenligninger og ANOVA. *P*-verdier < 0,05 ble betraktet signifikante.

6. Referanse

- 10 Poluektova LY, Munn DH, Persidsky Y og Gendelman HE (2002). Generation of cytotoxic T cells against virus-infected human brain macrophages in a murine model of HIV-1 encephalitis. J. Immunol. 168(8):3941-9.

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

W, X¹ og X² er uafhængig valgt fra (CR^aR^b)_t, (CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)(CR^aR^b)_u, (CR^aR^b)_uC(S)NR^c(CR^aR^b)_y, (CR^aR^b)_uS(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v og (CR^aR^b)_uC(=NR^d)NR^c(CR^aR^b)_v;

10 R² er H, C₁₋₆ alkyl eller C₃₋₇ cykloalkyl;

R^{3a} og R^{5a} er uafhængig valgt fra C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ halogenalkyl, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1},

15 C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR^{g1}R^{h1}, S(O)₂R^{f1} og S(O)₂NR^{g1}R^{h1};

R^{3b} er aryl eller heteroaryl hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ halogenalkyl, C₁₋₄ hydroksyalkyl, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1},

20 NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR^{g1}R^{h1}, S(O)₂R^{f1} og S(O)₂NR^{g1}R^{h1};

R^{5b} er H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl hvor nevnte C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl er hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent uafhængig valgt fra halogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆

25 alkynyl, C₁₋₄ halogenalkyl, C₁₋₄ hydroksyalkyl, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1},

$C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$;

Cy^1 og Cy^2 er uafhængig valgt fra aryl, heteroaryl, cykloalkyl og heterocykloalkyl, hver eventuelt

- 5 substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $C(O)R^{f3}$, $C(O)NR^{g3}R^{h3}$, $C(O)OR^{e3}$, $OC(O)R^{f3}$, $OC(O)NR^{g3}R^{h3}$, $NR^{g3}R^{h3}$, $NR^{g3}C(O)R^{h3}$, $NR^{g3}C(O)OR^{e3}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f3})_2$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{f3}$, $S(O)NR^{g3}R^{h3}$, $S(O)_2R^{f3}$ og $S(O)_2NR^{g3}R^{h3}$;

R^a og R^b er uafhængig valgt fra H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, aryl,

- 10 cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocykloalkylalkyl, CN, NO_2 , OR^{e4} , SR^{e4} , $C(O)R^{f4}$, $C(O)NR^{g4}R^{h4}$, $C(O)OR^{e4}$, $OC(O)R^{f4}$, $OC(O)NR^{g4}R^{h4}$, $NR^{g4}R^{h4}$, $NR^{g4}C(O)R^{h4}$, $NR^{g4}C(O)OR^{e4}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{e4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{f4}$, $S(O)NR^{g4}R^{h4}$, $S(O)_2R^{f4}$ og $S(O)_2NR^{g4}R^{h4}$;

R^c er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl eller

- 15 cykloalkylalkyl;

R^d er H, OR^{d1} , CN eller NO_2 ;

R^{d1} er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl eller cykloalkylalkyl;

R^{e1} , R^{e3} , og R^{e4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, $(C_{1-6}$ alkoksy)- C_{1-6}

- 20 alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl og heterocykloalkylalkyl;

R^{f1} , R^{f3} og R^{f4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl;

R^{g1} , R^{g3} og R^{g4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl,

- 25 cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;

R^{h1} , R^{h3} og R^{h4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;

eller R^{g1} og R^{h1} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

- 30 eller R^{g3} og R^{h3} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

eller R^{g4} og R^{h4} sammen med N-atomet som de er bundet til danner a 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;

R^i er H, CN eller NO_2 ;

- 35 a er 0 eller 1;

b er 0 eller 1;

n er 0 eller 1;

p er 0 eller 1;

t er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;

u er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og

v er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

5

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n er 0.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor p er 1.

10

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H.

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er fenyl eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

15 alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor a og b er begge 0.

20

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor a er 0.

8. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor b er 1.

25 9. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er heteroaryl, eventuelt substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

30

10. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er $(CR^aR^b)_t$ eller $(CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v$.

11. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er H.

35

12. Forbindelse ifølge krav 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n er 0.

13. Forbindelse ifølge krav 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor p er 1.

5

14. Forbindelse ifølge krav 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H.

15. Forbindelse ifølge krav 14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er $(CR^3R^b)_t$ eller $(CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v$.

10

16. Forbindelse ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor a er 0.

17. Forbindelse ifølge krav 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor b er 0.

15 18. Forbindelse ifølge krav 17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er fenyl eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

20

19. Forbindelse ifølge krav 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor b er 1.

20. Forbindelse ifølge krav 19 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3b} er heteroaryl, eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

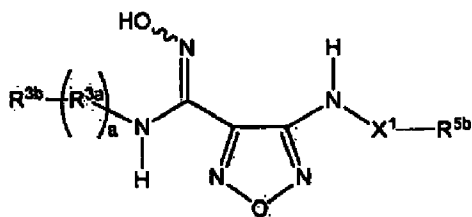
25 alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.

21. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor n og p er begge 0.

30

22. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X^1 er $(CR^aR^b)_t$, $(CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v$ eller $(CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v$.

23. Forbindelse ifølge krav 1 som har formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

X^1 er $(CR^aR^b)_t$ eller $(CR^aR^b)_u C(O)(CR^aR^b)_v$;

- 5 R^{3a} er C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^1 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$;

R^{3b} er aryl eller heteroaryl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$,

- 15 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$;

R^{5b} er H, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl; hvor nævnte C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl eller heterocykloalkyl er hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$;

- 20 Cy^1 og Cy^2 er uafhængig valgt fra aryl, heteroaryl, cykloalkyl og heterocykloalkyl, hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $C(O)R^{f3}$, $C(O)NR^{g3}R^{h3}$, $C(O)OR^{e3}$, $OC(O)R^{f3}$, $OC(O)NR^{g3}R^{h3}$, $NR^{g3}R^{h3}$, $NR^{g3}C(O)R^{h3}$, $NR^{g3}C(O)OR^{e3}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f3})_2$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{f3}$, $S(O)NR^{g3}R^{h3}$, $S(O)_2R^{f3}$ og $S(O)_2NR^{g3}R^{h3}$;

R^a og R^b er uafhængig valgt fra H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocykloalkylalkyl,

- 30 CN, NO_2 , OR^{e4} , SR^{e4} , $C(O)R^{f4}$, $C(O)NR^{g4}R^{h4}$, $C(O)OR^{e4}$, $OC(O)R^{f4}$, $OC(O)NR^{g4}R^{h4}$, $NR^{g4}R^{h4}$, $NR^{g4}C(O)R^{h4}$, $NR^{g4}C(O)OR^{e4}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{e4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{f4}$, $S(O)NR^{g4}R^{h4}$, $S(O)_2R^{f4}$ og $S(O)_2NR^{g4}R^{h4}$;

- R^{e1} , R^{e3} , og R^{e4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, $(C_{1-6}$ alkoksy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, heteroarylalkyl og heterocykloalkylalkyl;
- 5 R^{f1} , R^{f3} og R^{f4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl og heterocykloalkyl;
- R^{g1} , R^{g3} og R^{g4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;
- R^{h1} , R^{h3} og R^{h4} er uafhængig valgt fra H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cykloalkyl, arylalkyl og cykloalkylalkyl;
- 10 eller R^{g1} og R^{h1} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;
- eller R^{g3} og R^{h3} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;
- 15 eller R^{g4} og R^{h4} sammen med N-atomet som de er bundet til danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocykloalkylgruppe;
- R^i er H, CN eller NO_2 ;
- a er 0 eller 1;
- t er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6;
- 20 u er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og
- v er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.
24. Forbindelse ifølge krav 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{3a} er C_{1-8} alkyl.
- 25
25. Forbindelse ifølge krav 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{5b} er H, aryl eller heteroaryl; hvor nevnte aryl og heteroaryl er hver eventuelt substitueret med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uafhængig valgt fra halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} hydroksyalkyl, Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^{g1}R^{h1}$,
- 30 $NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(O)R^{f1}$, $NR^{g1}C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $NR^{g1}C(-NR^i)NR^{g1}R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^{g1}R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$ og $S(O)_2NR^{g1}R^{h1}$.
26. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:
- N*-benzyl-4-(benzylamino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 35 4-[(Anilinokarbonyl)amino]-*N*-(3-klorfenyl)-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- tert*-butyl {4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)amino]karbonyl}benzyl}karbamat;

- 4-(aminometyl)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 117 klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-
 oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 4-[(Benzylamino)karbonyl]amino}-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-
 5 karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}morfolin-4-
 karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-(metylamino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-4-
 10 karboksamid;
- tert*-butyl 4-{4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl)amino)karbonyl]benzyl}piperazin-1-karboksylat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(piperazin-1-
 ylmetyl)benzamid;
- 15 1-benzoyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl}piperidin-4-karboksamid;
- N*(4)-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} - *N*(1)-
 fenylpiperidin-1,4-dikarboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etylpiperidin-4-
 20 karboksamid;
- 4-[(Benzoylamino)metyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-
 oksadiazol-3-yl}benzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-
 cyanofenoksy)acetamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-
 4-karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-
 oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N*-hydroksy-4-{[4-(morfolin-4-ylmetyl)benzyl]amino}-1,2,5-oksadiazol-3-
 30 karboksimidamid;
- N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-4-({4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-
 oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 35 4-[(3-cyanobenzyl)amino]-*N*-(3-cyano-4-fluorfenyl)-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-
 karboksimidamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 5 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 4-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 2-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 3-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 4-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-
 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-{[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl}nikotinamid;
N-{4-[(*E,Z*)-{[4Fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]amino}(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl}isonikotinamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}isonikotinamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-cyanobenzamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-cyanobenzamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-naftamid;
 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-naftamid;
 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-
 4-karboksamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-furamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-2-
 30 karboksamid;
N-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-fenyl-5-
 (trifluormetyl)-1H-pyrazol-4-karboksamid;
 4-(Acetylamino)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl}benzamid
 35 *tert*-butyl {4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-
 yl}amino)karbonyl]benzyl}karbamat

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-2-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-benzotiofen-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}tiofen-3-karboksamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1H-imidazol-2-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,2,3-tiadiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,1-benzisoksazol-3-karboksamid;
- 4-(aminometyl)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 20 *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-([(2-fenyletyl)amino]karbonyl)amino)-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(cyklopentylamino)karbonyl]amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-([(3-cyanofenyl)amino]karbonyl)amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 25 *N*-{4-[(*EZ*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-*tert*-butyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksyacetamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklopentanekarboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}butanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metylpropanamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cykloheksanekarboksamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1H-benzimidazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenoksyacetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}cyklobutankarboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metylbutanamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-pyridin-3-ylpropanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}kinolin-6-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-klorfenoksy)acetamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-bromfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-fluorfenoksy)acetamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-*tert*-butylfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-klorfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3,4-diklorfenoksy)acetamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-naftylloksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,3-diklorfenoksy)acetamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-klorfenoksy)-2-metylpropanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-klorfenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenoksy)acetamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenoksy)acetamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenoksy)acetamid;
- Benzyl {4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} karbamat;
- 5 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl} piperidin-1-karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({[(3-cyanofenyl)(metyl)amino]karbonyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 10 4-({[Benzyl(metyl)amino]karbonyl}amino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenylacetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-metoksyfenyl)acetamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-metoksyfenyl)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-metoksyfenyl)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-cyanobenzamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-bromfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-bromfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-25 klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-fluorfenyl)propanamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-fluorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-klorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-35 metylfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)propanamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-fluorfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(2-metoksyfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-metoksyfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metoksyfenyl)propanamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(4-metylfenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-[4-(trifluormetyl)fenyl]propanamid;
- 3-[2,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- 15 3-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-3-fenylpropanamid;
- 20 2-benzyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-[4-(trifluormetyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboksamid;
- 1-benzyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-*tert*-butyl-1H-pyrazol-5-karboksamid;
- 25 2-(benzyloksy)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(4-klorfenyl)cyklopentanekarboksamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-fenoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4,6-triklorbenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metoksybenzamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-metoksybenzamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-difenylacetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(trifluormetoksy)benzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,4-dimetoksybenzamid;
- 10 *N*-(4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl)-2-(2-nitrofenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}bifenyl-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2,6-diklorbenzyl)-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,6-dimetoksybenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-nitrobenzamid;
- 5-brom-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}nikotinamid;
- 20 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3,3-dimetylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(2-tienyl)acetamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylbutanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,2-dimetylpropanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-(morfolin-4-ylmetyl)benzamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-[(1,1-dioksidotiomorfolin-4-yl)metyl]benzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(fenylacetyl)piperidin-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-karboksamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-pyridin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-nitrobenzamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-nitrobenzamid;
- 5 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-isopropylpiperidin-4-karboksamid;
- tert*-butyl 4-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]-1,3-tiazol-2-yl}piperidin-1-karboksylat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-fenyl-1,3-tiazol-
- 10 4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-metyl-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-piperidin-4-yl-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-cyanofenoksy)acetamid;
- tert*-butyl 3-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}amino)karbonyl]piperidin-1-karboksylat;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-3-(3-
- 20 nitrofenyl)propanamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(3-nitrofenoksy)acetamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(4-nitrofenoksy)acetamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyridin-3-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-1,3-
- 30 tiazol-5-karboksamid;
- 2-amino-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-pyrazin-2-yl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- 35 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,3-tiazol-5-karboksamid;

- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2,4-dimetyl-1,3-tiazol-5-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}pyrrolidin-2-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-5-klor-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboksamid;
- 10 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-metyl-1H-imidazol-2-karboksamid;
- 4-[(Acetylamino)metyl]-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid;
- 15 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-4-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperidin-3-karboksamid;
- 20 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-4-karboksamid;
- 1-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-fenylpiperidin-4-karboksamid;
- 4-(benzylamino)-*N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 25 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-1-etylpiperidin-3-karboksamid;
- N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-4-etylpiperazin-1-karboksamid;
- 4-acetyl-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}piperazin-1-karboksamid;
- 30 *N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-brom-4-fluorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}-2-(1-etylpiperidin-4-yl)-1,3-tiazol-4-karboksamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1,3-tiazol-4-yl)metyl]amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(4-cyanobenzyl)amino]-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;
- 35 *N*-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-{{4-(piperazin-1-ylmetyl)benzyl}amino}-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-({4-[(4-etyl piperazin-1-yl)metyl]benzyl}amino)-*N'*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid;

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-*N'*-hydroksy-4-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid; og

N-(3-brom-4-fluorfenyl)-4-[(3-cyanobenzyl)amino]-*N*-hydroksy-1,2,5-oksadiazol-3-karboksimidamid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

27. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

N-{4-[[[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl]-2-fenylacetamid;

N-{4-[[[(3-klorfenyl)amino](hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl]benzamid; og

15 *N*-{4-[(Benzylamino)(hydroksyimino)metyl]-1,2,5-oksadiazol-3-yl}benzamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

28. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse i henhold til hvilket som helst et av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

29. Metode for å modulere aktivitet til indolamin 2,3-dioksygenase omfattende kontakting av nevnte indolamin 2,3-dioksygenase ex vivo med forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28.

25 30. Metode ifølge krav 29 hvor nevnte modulering er inhibering.

31. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28 for anvendelse for å hemme immunundertrykkelse hos en pasient.

30 32. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 27 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 28 for anvendelse for behandling av kreft, viral infeksjon, depresjon, en neurodegenerativ lidelse, traume, aldersrelatert katarakt, organ transplantat avvisning eller en autoimmun sykdom hos en pasient.

35 33. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32, for anvendelse ved behandling av kreft hos en pasient.

34. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32, hvor nevnte kreft er valgt fra kreft i kolon, pankreatisk kreft, brystkreft, prostatakreft, lungekreft, hjernekreft, eggstokk- kreft, cervikal kreft, testikkelkreft, nyrekreft, kreft i hode og hals, lymfom, leukemi og melanom.

5

35. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32 for anvendelse i kombinasjon med en anti-kreft vaksine, et anti-viralt middel, et kjemoterapeutisk middel, en immunosuppressant, stråling, en anti-tumor vaksine, en anti-viral vaksine, cytokin terapi eller en tyrosinkinase inhibitor.

10 36. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 35, hvor nevnte cytokinterapi er IL-2.

37. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 35, hvor nevnte kjemoterapeutiske middel er et cytotoxisk middel.

15 38. Forbindelse, salt eller preparat ifølge krav 32 for anvendelse i kombinasjon med et anti-CTLA-4 antistoff.